

LE FOIE DIABÉTIQUE

ASPECTS HORMONAUX

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
le 22 Juillet 1950

par

JACQUES MIROUZE

né Au Vigan (Gard) le 10 Octobre 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

<i>Examineurs de la Thèse</i>	{	MM. BOULET, Professeur, Président	}	<i>Assesseurs</i>
		EUZIÈRE, Doyen honoraire		
		SERRE, Agrégé		
		CAZAL, Agrégé		

L'EXPANSION

SCIENTIFIQUE FRANÇAISE

É D I T E U R

1951

Nom du Candidat : **MIROUZE**

Prénoms : **Jacques**

Date de la soutenance : le 22 Juillet 1950

Numéro d'ordre :

1

MIROUZE Jacques

Le foie diabétique. Aspects hormonaux. — Paris, L'Expansion Scientifique Française, 1951, in-8°, 368 pages.

(Thèse de Médecine, Montpellier, N°)

2

MIROUZE Jacques

Le foie diabétique. Aspects hormonaux. — Paris, L'Expansion Scientifique Française, 1951, in-8°, 368 pages.

(Thèse de Médecine, Montpellier, N°)

3

MIROUZE Jacques

Le foie diabétique. Aspects hormonaux. — Paris, L'Expansion Scientifique Française, 1951, in-8°, 368 pages

(Thèse de Médecine, Montpellier, N°)

4

MIROUZE Jacques

Le foie diabétique. Aspects hormonaux. — Paris, L'Expansion Scientifique Française, 1951, in-8°, 368 pages.

(Thèse de Médecine, Montpellier, N°)

LE FOIE DIABÉTIQUE

ASPECTS HORMONAUX



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LE FOIE DIABÉTIQUE

ASPECTS HORMONAUX

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
le 22 Juillet 1950

par

JACQUES MIROUZE

né Au Vigan (Gard) le 10 Octobre 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

<i>Examineurs de la Thèse</i>	{	MM. BOULET, Professeur, Président	}	<i>Assesseurs</i>
		EUZIÈRE, Doyen honoraire		
		SERRE, Agrégé		
		CAZAL, Agrégé		

L'EXPANSION

SCIENTIFIQUE FRANÇAISE

É D I T E U R

1951



La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
M. LE PROFESSEUR PAUL BOULET

J'exprime ma profonde gratitude pour la large compréhension dont il fait preuve en toutes circonstances. Il est de ceux qui estiment qu'une activité professionnelle si belle soit-elle, ne suffit pas à remplir une vie, il la complète par un apostolat social souvent difficile.

Qu'il trouve ici la marque de mon profond attachement.

A MON MAITRE, M. LE DOYEN EUZIÈRE

J'adresse l'expression de ma vive reconnaissance pour l'intérêt et la sympathie qu'il m'a toujours manifestés. Il joint à une érudition exceptionnelle une bonté paternelle que nous avons appréciée dans maintes circonstances. Notre seul regret est de n'avoir pu rédiger cette thèse, selon l'ordonnance harmonieuse, dans cette langue simple et pure marque même de son goût.

A MON MAITRE, LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. SERRE

Très vite nous avons été séduit par la clarté de son esprit et l'acuité de son sens critique. Nous avons toujours admiré la sûreté de son diagnostic basé sur la minutie de l'examen et la rigueur de ses déductions.

Aussi, lui sommes-nous redevable du meilleur de notre formation médicale ; les documents qu'il a bien voulu nous confier ont été pour nous un aide précieux.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère gratitude.

A MON MAITRE, LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. CAZAL

Il nous a initié aux mystères de la microscopie et a toujours suivi avec le plus vif intérêt, l'élaboration de notre travail dont il est en partie l'instigateur. Disposé à toute heure à répondre avec simplicité aux questions, à écouter les suggestions et à rectifier les erreurs, il sait donner l'impulsion aux travaux qu'il dirige. Nous lui en avons une grande reconnaissance et le prions de croire à notre sincère admiration.

A MON PÈRE, LE DOCTEUR J. MIROUZE

*Il sait toujours apporter à ses malades
avec la sûreté de son diagnostic, le réconfort
de son appui moral. — Qu'il trouve ici
un faible témoignage de mon affection.*

A MA SŒUR, LE DOCTEUR SUZANNE THEROND

*En souvenir de nos jeunes années d'étu-
diant passées dans la confiance réciproque.*

A MON GRAND-PÈRE, LE DOCTEUR J. L. DAVID
ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

*Avec le sentiment de mon admiration
pour son talent chirurgical et pour le dy-
namisme dont il ne cesse de faire preuve
en toutes circonstances.*

A MA FEMME

A MES ENFANTS BRIGITTE ET DANIEL

A MA MÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

« Les systèmes sont comme les rats,
qui peuvent passer par vingt petits trous
mais qui en trouvent enfin deux ou trois
qui ne peuvent les admettre ».

VOLTAIRE

« Les petits faits inexpliqués contiennent toujours de quoi renverser les explications des grands faits ».

P. VALERY

« Une doctrine vieillit, une autre vient de naître ».

PASTEUR

La fonction glycogénique du foie était à peine connue que déjà elle suscitait de multiples querelles.

Nombre d'auteurs ont, tour à tour, affirmé et contesté son importance dans le diabète sucré ; la discussion, ouverte depuis près d'un siècle, n'est pas encore close : avec Claude BERNARD, presque tous les physiologues sont ardemment convaincus de l'importance capitale du foie dans le diabète. Les cliniciens, par contre, restent sceptiques... Ce manque d'identité de vue tient au fait que les uns et les autres ne parlent pas le même langage : les physiologues ne considèrent que le rôle métabolique du foie dans le diabète, il est en réalité très important ; les cliniciens jugent seulement d'après les complications hépatiques, elles sont de fait très rares.

Avec les explorations hépatiques, les uns cherchent les particularités hépatiques de chaque forme de diabète afin d'en percer le secret ; les autres au contraire, veulent apprécier le degré de l'insuffisance hépatique et par là prévoir l'imminence d'une complication.

Une différence aussi absolue de conception surprend au premier abord ; en réalité elle s'accorde parfaitement avec la façon dont les uns et les autres envisagent le diabète sucré : physiologues et biochimistes se sont attachés aux seuls problèmes étio-pathogéniques et physio-pathologiques ; les cliniciens au contraire ont très tôt délaissé complètement ou presque cet aspect passionnant du problème pour ne s'intéresser qu'aux modalités évolutives de la maladie.

Le jugement sévère de Cl. BERNARD, émis vers 1877, reflète assez bien l'état d'esprit du moment : « La clinique ne peut plus rien nous apprendre sur le diabète : on examine des malades depuis des siècles et la clinique a fini son œuvre essentielle ; une seule voie reste ouverte, la voie physiologique. C'est elle seule qui nous conduira au but scientifiquement pratique en nous faisant connaître la théorie vraie ».

Depuis cette époque une révolution s'est produite : l'alliance du laboratoire et de la clinique.

La clinique a gardé chez nous tous ses droits ; elle ne s'avoue pas impuissante devant le laboratoire, elle lui demande seulement l'aide dont elle a besoin. Elle traite d'égal à égal avec lui, l'examen du malade restant, pour nous médecins, « le fait initial, le fait terminal et l'acte capital » (PASTEUR, VALLÉRY, RADOT).

Une telle évolution de la médecine, si elle reste tout imprégnée de sagesse, mène nécessairement à une conception des grands problèmes de la pathologie, qui, tout en restant humaine, devient « plus physiologique »... Le diabète ne fait pas exception à cette règle.

Aussi, de nos jours, il n'est plus juste de dénier aux explorations clinique et paraclinique du diabète toute valeur expérimentale ; le mérite du clinicien est de savoir les comprendre et les utiliser : quoique souvent complexes, elles ont un très grand avantage, celui d'être une expérimentation faite chez l'homme et de comporter de ce fait d'emblée des déductions qui lui sont directement applicables, ce qui n'est pas toujours le cas pour l'expérimentation animale.

Notre but dans ce travail est de répéter aussi exactement que possible, les explorations hépatiques menées dans les diabètes expérimentaux et de les interpréter avec les données métaboliques les plus récentes, tout en restant « collé au réel », grâce à une confrontation raisonnée et raisonnable des données animales et humaines.

Nous avons scindé notre exposé en trois parties et successivement nous abordons :

— *Les diabètes expérimentaux animaux et humains, endocriniens et toxiques*, en insistant tout spécialement sur les explorations hépatiques.

— *Les explorations hépatiques dans le diabète sucré cryptogénétique humain*. Nous nous efforcerons d'y trouver un fil conducteur pour un classement plus rationnel des états diabétiques.

— *Enfin les complications hépatiques dans le diabète sucré*.

Si l'on reconnaissait le moindre mérite à ce travail, il conviendrait de réserver leur part à ceux qui nous ont aidé à l'élaboration et à la réalisation de ce sujet.

J'associe dans un même sentiment de reconnaissance mes Chefs de service hospitalier, mes Conférenciers d'externat et d'internat et mes camarades d'internat qui ont tous participé, pour leur part, à la formation de notre culture médicale et générale.

Tous ceux qui ont contribué, par leur apport scientifique, à l'édification de ce travail trouveront, à leur place, les remerciements dont nous leur sommes redevables.

Toutefois nos remerciements s'adressent plus directement aux Maîtres qui ne figurent pas, à notre grand regret, dans notre jury de thèse, et dont nous sommes en partie redevable de ce travail, de par la formation qu'ils nous ont inculquée.

Monsieur le Professeur VIDAL a eu, sur notre orientation, à un moment des études où la vocation est encore chancelante, une influence décisive. Le premier, parmi nos Maîtres, il nous a intéressé aux problèmes passionnants posés par le diabète sucré. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos sentiments reconnaissants et respectueux.

Monsieur le Professeur Agrégé LOUBATIÈRES nous a toujours reçu avec la plus grande bienveillance au laboratoire de physiologie, et nous avons tiré profit de conversations familières, mais très fructueuses sur les diabètes endocriniens ; nous avons suivi les conseils qu'il nous a dictés, car ils émanaient d'une expérience personnelle considérable sur le diabète et d'une immense érudition. Qu'il trouve, dans ces lignes, l'expression de nos vifs remerciements.

Nous n'aurions garde d'omettre Monsieur le Doyen G. GIRAUD et Monsieur le Professeur JANBON auprès desquels nous avons puisé d'inoubliables leçons de bon sens clinique et développé notre esprit de curiosité.

MM. les Professeurs MARGAROT, CHAPTAL et TRUC, MM. les Professeurs agrégés BALMES, LAFON et PASSOUANT ont eu sur notre formation une influence certaine dont nous leur sommes redevable.

M. le Professeur BAUMEL nous a ouvert son laboratoire ; M. le Professeur PAGES nous a accueilli généreusement au laboratoire de pathologie générale où nous avons profité de l'expérience et de la dextérité du préparateur technique M. ROURE ; nos remerciements traduisent très imparfaitement notre reconnaissance.

Ce travail n'a été réalisable que par tous ceux qui ont apporté leur collaboration ou qui l'ont facilité : « Une œuvre de bonne foi ne perd jamais à s'avouer débitrice de multiples bonnes volontés ».

PREMIÈRE PARTIE

LES DIABÈTES
EXPÉRIMENTAUX ET HUMAINS
ENDOCRINIENS ET TOXIQUES

EXPLORATIONS HÉPATIQUES

INTRODUCTION

L'étiquette monoglandulaire que nous posons sur un diabète ne correspond pas forcément à la réalité... Si nous créons, de toute pièce, un diabète expérimental par injections répétées d'hormones par exemple, il va de soi que le diabète ne dépend pas seulement d'une action propre et spécifique de cette hormone sur le métabolisme hydro-carboné ; il est probable qu'entrent en jeu des interactions hormonales très complexes, en partie compensatrices, en partie aggravantes qui interfèrent et dont nous avons peine à mesurer le sens et la portée. De même, quand la clinique nous offre la coïncidence d'un diabète et d'une affection endocrinienne, il est habituel de parler de diabète thyroïdien, hypophysaire, surrénal. Ces dénominations sont nécessairement artificielles et dénuées de valeur pathogénique absolue. En effet, aucun rouage du métabolisme glucidique ne peut être troublé, sans que les autres en subissent le contre-coup : le diabète sucré est la conséquence d'un trouble pluriglandulaire et dans cette « dissonnance endocrinienne », chaque glande joue un rôle qui lui appartient en propre. Par habitude toutefois, on désigne le diabète par le trouble hormonal primitif ; c'est ainsi qu'on parle de diabète pancréatique, hypophysaire, thyroïdien... quand le dérèglement premier qui entraîne les autres en cascade, est pancréatique, hypophysaire, thyroïdien... cette façon de faire se justifie, car, dans chaque cas, le stimulus initial confère à chaque diabète un ensemble de caractères que nous allons nous efforcer de préciser en insistant plus spécialement sur les explorations hépatiques.

Les parathyroïdes, le thymus, l'ovaire, le testicule n'ont qu'un rôle secondaire dans le métabolisme des hydrates de carbone ; leur action physiologique se fait presque toujours par l'intermédiaire d'autres glandes plus directement spécialisées dans le métabolisme glucidique. Le diéthylstilbestrol par exemple entraîne une hypertrophie cortico-surrénale ; le méthyltestostérone réduit la tolérance hydro-carbonée par interférence thyroïdienne etc... D'autre part l'origine ovarienne, testiculaire, parathyroïdienne, du diabète ne se pose que dans quelques rares observations où on note en même temps des signes du dysfonctionnement glandulaire, ovarien, testiculaire etc... et une amélioration du diabète par un traitement à base d'oestrogènes (J. MORTON), de folliculine (BARNES), de testostérone (PELLEGRINI). Mais les observations sont très rares et on peut se demander si le diabète ne dépend pas directement du chaînon hypophy-

saire ou surrénal et si les hormones génitales n'agissent pas, en tant qu'intermédiaire, comme frein ou stimulant des autres glandes endocrines.

Nous nous en tiendrons donc, dans cette première partie, aux seuls diabètes dont l'origine hormonale est expérimentalement démontrée. Nous envisagerons successivement :

- Le diabète pancréatique,
- Le diabète hypophysaire,
- Le diabète cortico-surrénal,
- Le diabète médullo-surrénal,
- Le diabète thyroïdien,
- Enfin nous consacrerons un chapitre au diabète toxique.

Nous étudierons chaque type de diabète de façon stéréotypée, en envisageant chaque fois :

- La symptomatologie,
- Le syndrome humoral diabétique,
- Les données fournies par l'exploration des grands métabolismes,
- Enfin, avec plus de détail, les explorations hépatiques : explorations fonctionnelles, explorations histologique et chimique directe du parenchyme hépatique.

Cette étude est relativement aisée en ce qui concerne le diabète expérimental animal : il existe sur ce sujet une masse considérable de documents ; il n'en est pas de même en clinique, où il est difficile de rassembler des cas ayant la valeur de faits d'expérience.

Nous avons été très stricts dans le choix des observations et nous n'avons retenu, dans chaque chapitre, que des diabètes dont l'origine précise hormonale ne peut être discutée :

- Diabètes déclenchés chez l'homme par injections d'hormones (A. C. T. H., II oxystéroïdes, etc...) ;
- Diabètes par exérèse de glandes hypoglycémiantes (pancréas) ;
- Enfin diabètes dont la révélation coïncide avec un syndrome tumoral d'une glande hyperglycémiante.

De cette étude comparée chez l'animal et chez l'homme nous nous efforcerons de tirer des conclusions, s'adaptant à chaque type étiologique de diabète ; nous les avons condensées dans des tableaux synoptiques à la fin de chaque chapitre.

CHAPITRE PREMIER

DIABÈTE PANCRÉATIQUE

Depuis que Von MEHRING et MINKOWSKI en 1889, E. HEDON et THIROLOIX en 1890, ont créé le premier diabète expérimental par extirpation totale du pancréas chez le chien, le pancréas représente la glande-reine dans la régulation du métabolisme hydro-carboné. Il n'a depuis jamais été détrôné, et il reste la première glande glucidotrope de l'économie. Fidèle au plan que nous nous sommes tracé, nous envisagerons successivement le diabète pancréatoprive expérimental, et le diabète pancréatoprive de l'homme.

I. — DIABÈTE PANCRÉATOPRIVE DU CHIEN.

Le pancréas n'a pas la même valeur fonctionnelle dans toutes les espèces animales. Certes le diabète a été obtenu par extirpation ou destruction « in situ » de la glande chez des représentants de toutes les classes de vertébrés mais il n'a pas chez toutes les espèces, une expression et une symptomatologie identiques. Le rat (FOGLIA) présente les symptômes cardinaux du diabète, mais la pancréatectomie subtotal (95 % de la glande) assure une survie de plusieurs mois, et la glycosurie fait défaut à l'état de jeûne ; toutefois le diabète s'aggrave jusqu'à la mort. Le lapin se prête peu à l'étude du diabète pancréatique car les dispositions de la glande ne permettent qu'une exérèse très incomplète. Toutefois les expériences de E. HEDON tendent à prouver que la sécrétion interne du pancréas ne joue pas chez le lapin un rôle primordial dans le métabolisme des hydrates de carbone : le diabète obtenu après injection d'huile dans le canal de WIR-SUNG est très passager et guérit définitivement malgré la destruction complète du pancréas. Le chat (LUKENS et DOHAN) présente, après pancréatectomie, un diabète franc. C'est indiscutablement le chien qui se prête le mieux à cette expérimentation. Les monographies classiques de Mac LEOD, de E. et L. HEDON, de STAUB, la thèse de LOUBATIÈRES, le rapport de L. HEDON et LOUBATIÈRES, représentent les bases qui vont servir à l'élaboration de ce chapitre ; réalisée dans des conditions techniques opé-

raitoires satisfaisantes, sur des animaux en bon état de nutrition, l'extirpation totale du pancréas permet d'obtenir à coup sûr un diabète expérimental.

1° EXPLORATION APRÈS EXTIRPATION TOTALE DU PANCRÉAS

a) Symptomatologie.

La faim, la soif, la polyurie sont les premiers symptômes qui se manifestent après pancréatectomie ; ils apparaissent quelques heures seulement après l'intervention chirurgicale. *L'amaigrissement* est rapide et se produit quelle que soit la composition et la quantité des aliments ingérés. En trois à quatre semaines, l'animal devient cachectique ; il meurt de consommation quand il a perdu 40 à 50 % de son poids initial. *La survie* dépasse rarement trente jours.

b) Syndrome humoral diabétique.

L'hyperglycémie puis la glycosurie s'établissent dans quelques jours, et persistent jusqu'à la mort. Elles atteignent au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures leur maximum d'intensité (glycémie : 3 à 4 ‰ ; glycosurie : 70 à 100 ‰). Le jeûne n'empêche pas leur maintien à des valeurs élevées. Les quantités absolues de sucre éliminées varient avec la composition qualitative et quantitative de la nourriture.

L'élimination des *corps cétoniques* est nette pendant les premiers jours, elle est cependant rarement très importante : Une cétose capable d'entraîner une mort rapide en état de coma diabétique a été quelquefois observée.

c) Données métaboliques.

Le taux de la *lipémie* s'élève rapidement. La quantité d'azote *excrétée* à l'état de jeûne est presque triple de la normale (DRAGSTEDT). Les quantités de glucose et d'azote excrétées sont liées entre elles par le rapport dextrose/azote, dont la valeur moyenne est de 2,8. Pendant les premiers jours du diabète, le rapport dextrose/azote est plus élevé, probablement parce que le sucre excrété provient en partie de la débâcle du glycogène hépatique. Par la suite, que l'animal soit maintenu à jeûn ou qu'il soit alimenté, le rapport s'écarte peu de la valeur moyenne de 2,8. La teneur en *glycogène des muscles* diminue mais toujours dans de faibles proportions.

d) Explorations hépatiques.

L'étude expérimentale du foie a été menée de diverses manières :

De nombreux *dosages chimiques* ont été réalisés sur le *parenchyme hépatique* prélevé par biopsie après laparotomie. Le taux du *glycogène*

hépatique a fait l'objet de multiples études depuis les travaux initiaux de MINKOWSKI et de E. HEDON ; la thèse de LOUBATIÈRES (1939) et le rapport récent de L. HEDON et LOUBATIÈRES (1947) apportent toutes les données essentielles sur ce problème longtemps débattu. Le dosage des *lipides* du foie a retenu ensuite l'attention de nombreux auteurs (BEST, DRAGSTEDT, CRISTOL et MONNIER). Quelques-uns se sont attachés à l'étude des *protides* et plus spécialement de l'*arginase*. D'autres enfin à l'*examen histologique* du parenchyme hépatique (HANSEN — MAC LEAN et BEST — FISCHER, ALLAN, BOWIE, MAC LEOD et ROBINSON — de ROBERTIS — AUBERTIN — VALDIGUIE).

Enfin les explorations ont été menées par des *dosages comparatifs* du sang prélevé à différents niveaux de l'arbre circulatoire (sang veineux périphérique, sang artériel, sang porte, sang sus-hépatique). Cette expérimentation n'a été réalisée que par quelques auteurs (RATHERY — MEYTHALER et BRUNING — MOLITOR et POLLAK — KOTSCHNEFF — CRANDALL et CHERRY — BAISET et BUGNARD). Tous les résultats ne sont pas superposables. Cette divergence provient certainement des conditions défectueuses d'expérimentation ; les prises de sang sont souvent effectuées sur des animaux chloralosés et laparotomisés ; or il n'est pas douteux que les anesthésiques déterminent une glycogénolyse plus ou moins intense. La méthode la plus satisfaisante qui permette des prélèvements simultanés de sang dans les vaisseaux profonds sans recourir à l'anesthésie avec un minimum de traumatisme opératoire est l'« angiostomie », mis au point par LONDON ; elle n'a été réalisée que dans un petit nombre de cas (BAISET et BUGNARD, CRANDALL et CHERRY).

Après pancréatectomie totale chez le chien et après un laps de temps suffisant (de quelques heures à quelques jours), on constate d'importantes modifications hépatiques ; l'*hépatomégalie* est pratiquement constante ; le foie descend quelquefois jusque dans la fosse iliaque. A la coupe, il est très mou et déjà macroscopiquement on se rend compte que la teneur en corps gras est très élevée.

— TENEUR EN GLYCOGÈNE : MINKOWSKI et E. HEDON avaient noté dès leurs premières expériences que la teneur du foie en glycogène tombait à des valeurs extrêmement basses ; LOUBATIÈRES n'a jamais trouvé de taux de glycogène supérieurs à 0,26 gr. pour 100 gr de tissu frais ; le plus souvent même, les teneurs étaient très inférieures à ce chiffre, dès le quatrième ou le cinquième jour après l'intervention. Le taux de glycogène est d'autant plus bas, semble-t-il, que la glycémie est plus élevée, sauf lorsque celle-ci atteint des valeurs de sept, huit et dix grammes pour mille. Une alimentation copieuse comprenant une forte proportion de glucides est incapable de remonter le taux du glycogène hépatique. Seule, l'ingestion de fructose peut amener le dépôt d'une certaine quantité de glycogène comme l'a signalé MINKOWSKI et après lui d'autres expérimentateurs (CORI, DUNCAN). Une injection de glucose, à doses énormes, de manière à maintenir pendant un certain temps une hyperglycémie atteignant le taux de 8 à 10 ‰, peut, seule, réaliser une mise en réserve de glycogène de l'ordre de 1 % dans le parenchyme hépatique ; mais quelques heures après l'injection, le glycogène retombe à des valeurs très basses

(BODO, COTUI, FARBER — MAJOR et MANN). *Le manque d'insuline semble donc enrayer fortement la glycogénogénèse hépatique* ; mais la persistance d'une petite quantité de glycogène, l'augmentation de cette quantité sous l'influence du fructose (hexose le plus facilement utilisable et emmagasiné par le foie) ou d'une administration massive de glucose montre que le foie n'a pas complètement perdu la faculté de synthèse du glycogène. Sur les coupes histologiques colorées au carmin de Best, on constate effectivement que les cellules centro-lobulaires contiennent encore une très faible charge glycogénique alors que le glycogène a complètement disparu des régions peri-lobulaires.

— TENEUR EN LIPIDES : Très rapidement après la pancréatectomie, souvent en quelques heures, se produit une infiltration lipidique du foie. Les dosages chimiques réalisés sur tissu frais ont donné des taux extraordinairement élevés atteignant parfois 30 % du poids du foie (MONNIER).

Sur les coupes histologiques on constate une stéatose massive homogène peut être plus importante dans les régions centro-lobulaires ; cette stéatose est faite de grosses vacuoles qui refoulent le noyau à la périphérie, mais celui-ci garde toujours un aspect normal. Les conditions alimentaires, le jeûne, le régime varié, ne modifient pas le métabolisme hépatique des graisses. Cette infiltration lipidique est liée à l'absence d'insuline ; en effet nous verrons qu'elle disparaît très vite avec l'insulinothérapie. Les travaux de BOUCKAERT, de DRURY et les plus récentes découvertes, avec le carbone marqué, de STETTEN et KLEIN prouvent en effet que l'insuline accélère la formation des graisses à partir des hydrates de carbone et qu'elle favorise leur transport vers les lieux de dépôt. Elle a une action à la fois « lipogénique » et « lipokinetique ». VENDEG toutefois envisage comme facteur stéatogène l'appauvrissement du foie en glycogène en dehors de toute action directe de l'insuline sur le métabolisme lipidique. Quel que soit le mécanisme en cause, *la stéatose massive est un phénomène constant et concomitant des troubles de la fonction glycogénique.*

— GLYCOFORMATION HÉPATIQUE : La formation de quantités anormalement élevées de sucre par le foie est confirmée par les dosages comparés de glucose dans les sangs veineux, porte, sus-hépatique et artériel ; malgré les difficultés d'interprétation des chiffres obtenus, dues surtout aux conditions techniques défectueuses, la constance des résultats obtenus par RATHERY et ses collaborateurs fournit à notre avis une preuve suffisante. La différence entre la glycémie sus-hépatique et la glycémie porte chez le chien normal est de 0,15 ‰ (RATHERY) et même de 0,091 ‰ ; la différence est de 0,35 ‰ chez les chiens dépancratés et placés dans les mêmes conditions expérimentales (jeûne de vingt-quatre heures, anesthésie au chloralose). Il est évident que ce sucre ne peut pas dériver, dans la période d'état du diabète, de stocks glucidiques préformés. Il faut donc admettre qu'il se produit dans le foie une néogluciformation aux dépens des matériaux non glucidiques, protides ou lipides. Cette néogluciformation soupçonnée depuis longtemps a été pleinement confirmée chez le rat par les isotopes du carbone.

— EXPLORATIONS FONCTIONNELLES : Réalisées par les tests à la bromosulphaléine elles n'ont révélé aucune anomalie (GOODPASTURE, VERMEULEN, DONAVAN et DRAGSTEDT).

2° EXPLORATION PRÉCOCE APRÈS INSULINOTHÉRAPIE

Si le chien dépancréaté est, après l'intervention, traité avec des doses adéquates d'insuline, les troubles métaboliques, les modifications histologiques et fonctionnelles du foie que nous venons de signaler ne se produisent pas. Si le traitement insulinique est entrepris après plusieurs jours d'intervalle libre, c'est-à-dire après un laps de temps suffisant, pour que se manifeste l'ensemble des modifications que nous venons d'exposer au paragraphe précédent, on assiste alors à un véritable retour en arrière et à la normalisation des métabolismes. *Il est capital avant toute expérimentation de vérifier l'insuline utilisée. De nombreuses insulines ont une action glycogénolytique et hyperglycémique initiale* qui s'exerce sur le foie non seulement in vivo, mais encore sur l'organe isolé et perfusé (BODO et MARKS — FIESSINGER et BENARD — LUNDSGAARD — de DUVE, HERS et BOUCKAERT). Si cette action est de peu d'importance sur le résultat définitif, elle a cependant largement contribué à obscurcir le problème du mode d'action de la sécrétion interne du pancréas, car elle a conduit beaucoup d'expérimentateurs à des conclusions erronées et même inverses de celles qu'ils auraient pu tirer de recherches faites avec une insuline hypoglycémiante d'emblée. Il s'agit vraisemblablement de l'effet d'une substance étrangère, différente de l'hormone pancréatique, et qui peut être séparée de l'insuline par une purification poussée (GEILING et LAWDER).

a) Symptomatologie.

Toutes les manifestations du diabète disparaissent : l'amaigrissement s'arrête ; le chien après quelques jours récupère son poids d'avant l'excrèse pancréatique. Avec une thérapeutique insulinique bien menée et un régime régulièrement suivi, le chien peut vivre indéfiniment sans qu'apparaissent de complications du diabète, coma diabétique, artérite, etc ...

b) Syndrome humoral diabétique.

L'acido-cétose, l'hyperglycémie, la glycosurie, sont vite réglées. Le chien diabétique est ramené au standing d'un chien normal avec des doses moyennes d'insuline.

c) Données métaboliques.

La lipidémie et la cholestérolémie reviennent très vite à des taux normaux. L'élimination azoturique n'est pas différente de celle d'un chien normal placé dans les mêmes conditions d'expérience.

d) Explorations hépatiques.

L'étude directe du parenchyme hépatique est d'un intérêt réel puisque les modifications que subit le parenchyme vont permettre d'apprécier l'action hépatique de l'insuline.

— TENEUR EN GLYCOGÈNE : Dès leurs premières recherches, BANTING et BEST avaient constaté que le chien totalement dépancraté, mais dont le diabète est maîtrisé par des injections quotidiennes d'insuline, appropriées à une alimentation riche en glucides, accumule dans son foie une quantité très importante de glycogène (13 % de tissus frais et plus). L'accroissement du glycogène hépatique se produit à fortiori, lorsque l'injection d'insuline est combinée à l'administration de glucose (BODO). Enfin l'enrichissement du foie en glycogène a lieu même chez le chien dépancraté, et maintenu à jeun pendant plusieurs jours, puis soumis à l'action de l'insuline (E. HEDON — CORI, FRANCK, NOTHMANN et HARTMANN).

Ces résultats ont été contestés ; en effet avec une expérimentation identique certains auteurs ont obtenu des résultats très différents. Cette divergence dans les résultats tient à de mauvaises conditions techniques : utilisation d'une insuline impure à action glycogénolytique initiale, comme c'est le cas dans le travail de RATHERY et KOURILSKY ; mais surtout étude du glycogène hépatique en période d'hypoglycémie, car à ce moment-là, le déclenchement des sécrétions hormonales antagonistes, en particulier l'adrénalino-sécrétion, masque l'action véritable de l'insuline. Cette notion a été longtemps négligée : BOUCKAERT et ses collaborateurs ont eu le mérite d'attirer l'attention et de proposer pour les études métaboliques, la méthode dite de « compensation normoglycémique ». Les recherches reprises par L. HEDON et LOUBATIÈRES ont abouti à des résultats d'une très grande uniformité qui ont contribué à mettre définitivement au point la question si débattue de l'action hépatique de l'insuline.

« Chez des chiens dépancratés longtemps à l'avance, traités par l'insuline, pendant la période post-opératoire, jusqu'à récupération d'un bon équilibre nutritif, puis rendus diabétiques par suppression du traitement insulinique quatre à cinq jours avant l'expérience proprement dite et laissés à jeun pendant vingt-quatre à quarante-huit heures, le taux du glycogène hépatique a été toujours trouvé très bas (0 à 0,26 % de tissu frais). L'injection d'insuline a régulièrement déterminé, dans ces conditions, un enrichissement du foie en glycogène ». Dans les expériences faites sous anesthésie continue (morphine), la teneur en glycogène a été portée jusqu'à 2,4 % quand l'état de l'animal restait suffisamment bon. Dans une expérience d'un autre type particulièrement démonstrative, « les prélèvements du foie furent faits sous brève anesthésie à l'éther et le chien, éveillé dans les intervalles, fut soumis à l'action de doses d'insuline faibles et répétées, de manière à abaisser puis à maintenir la glycémie au voisinage de la normale pendant trente heures ; la teneur du foie en glycogène, au début de 0,26 %, s'éleva jusqu'à 3,4 %, l'animal étant maintenu à jeun. Puis au cours des vingt-quatre heures suivantes,

l'alimentation fut reprise combinée avec les injections sous-cutanées d'insuline et intra-veineuses de glucose ; la teneur en glycogène du foie s'est alors élevée à 5,44 % ». HEDON et LOUBATIÈRES ont enfin constaté le relèvement du glycogène du foie sous l'action de petites doses répétées d'insuline, malgré la prolongation de l'état de jeûne. De tels résultats aussi concordants, ne peuvent être considérés « comme le fait de hasards heureux », ils sont « reproductibles à coup sûr si les mêmes conditions expérimentales, à l'abri de toute critique sont réalisées ; ils permettent d'affirmer que *l'insuline permet à l'animal dépancréaté de ramener à la normale sa charge glycogénique*. « Le résultat inverse obtenu par la plupart des expérimentateurs est dû à l'administration de doses trop fortes créant, chez un animal déjà en possession d'une insulïnémie adéquate à ses besoins métaboliques, une hypoglycémie profonde génératrice de réactions compensatrices auxquelles doit être attribuée la glycogénolyse » (HEDON).

— TENEUR EN LIPIDES : Sous l'influence d'injections d'insuline, *l'infiltration lipidique constituée surtout par des graisses neutres disparaît en quelques heures seulement*. Ce phénomène est d'une telle netteté qu'il s'accompagne d'un changement évident de l'aspect macroscopique du foie : de jaune et mal vascularisé qu'il était chez l'animal diabétique, il redevient d'une teinte rouge brun et saigne plus abondamment par les tranches de section. *L'aspect histologique des cellules hépatiques est celui d'un foie normal*. Les variations en sens inverse de la teneur du foie en glycogène et en lipides sous l'action de l'insuline pose de très intéressants problèmes : le glycogène reconstitué dérive-t-il au moins en partie des acides gras qui seraient alors transformés sur place ? L'insuline facilite-t-elle le transport des lipides du foie aux dépôts périphériques ? L'utilisation hépatique du glucose est-elle possible sans insuline ? L'emploi aux laboratoires des isotopes radio-actifs est appelé à éclairer grandement le métabolisme des sucres et l'action du foie dans ces métabolismes.

— GLYCOFORMATION HÉPATIQUE : L'étude des sangs sus-hépatique, porte, veineux et artériel chez des chiens dépancréatés et traités par l'insuline a été réalisée seulement par RATHERY et KOURILSKY ; mais leurs résultats sont criticables parce qu'ils ont utilisé une insuline impure à action hyperglycémiant initiale. Tous les autres dosages de sang, prélevés simultanément à des niveaux différents, pour étudier l'action de l'insuline ont été pratiqués chez des animaux ou normaux ou préparés par des interventions variées mais non par pancréatectomie (MEYTHALER et BRUNING — MOLITOR et POLLAK — BAISET, BUGNARD, DARNAUD et SOULAS — KOTSCHNEFF — CRANDALL et CHERRY). L'ensemble des résultats que nous ne pouvons exposer que très sommairement montre que sous l'action de l'insuline la différence glycémie sus-hépatique-glycémie porte se réduit. La teneur en glucose du sang de la veine sus-hépatique peut même devenir inférieure à celle du sang de la veine porte et de l'artère hépatique quand le foie emmagasine du sucre au lieu d'en sécréter. De même la différence glycémie sus-hépatique-glycémie veineuse périphérique, diminue dans des proportions importantes. L'ensemble des résultats publiés est donc en faveur d'un freinage de la sécrétion du sucre par le foie sous l'influence de l'insuline.

L'exploration du foie après un traitement par l'insuline chez le chien pancréatectomisé montre donc qu'il se comporte strictement comme un foie normal : la teneur en glycogène et en lipides est dans les limites physiologiques, l'aspect histologique est normal, la glyco-formation enfin n'est pas perturbée.

3^e EXPLORATION TARDIVE APRÈS INSULINOTHÉRAPIE

a) Symptomatologie.

Le chien diabétique correctement traité par l'insuline ne tarde pas cependant à présenter des manifestations anormales : six à huit semaines plus tard, il devient très asthénique, se cachectise, perd l'appétit et se traîne lamentablement dans la cage. Aucun symptôme d'examen n'explique la gravité de cet état ; mais on note une *volumineuse hépatomégalie*.

b) Syndrome humoral diabétique.

Contrastant avec un mauvais état général, l'état diabétique s'améliore de façon paradoxale : l'animal devient très sensible à l'insuline, si bien qu'il faut en réduire les doses quotidiennes, pour ne pas risquer des accidents hypoglycémiques graves.

c) Données métaboliques.

Elles ne sont pas d'un gros intérêt pour préciser la cause et les mécanismes pathogéniques de l'état observé :

Les protides circulants sont normaux. Seul le taux des *lipides* du sang est très diminué, environ la moitié de la lipidémie normale du chien.

d) Explorations hépatiques.

Elles revêtent ici un intérêt de tout premier plan ; *structure et fonctionnement hépatiques sont en effet bouleversés*.

— EXPLORATIONS FONCTIONNELLES : Elles n'ont été réalisées que dans un tout petit nombre de cas : le test à la bromosulphaléine a toujours été anormal.

— TENEUR EN GLYCOGÈNE : Elle n'est que très peu influencée par l'importante surcharge en lipides du foie, contrairement à la stéatose insulino-prive du début, qui est accompagnée d'une diminution très importante du glycogène.

— TENEUR EN LIPIDES : La teneur du foie en lipides est très augmentée ; l'accumulation se fait principalement à partir des triglycérides. La répartition des graisses dans le foie est diffuse sans topographie systéma-

tisée, elle est constituée d'énormes vacuoles qui refoulent à la périphérie le noyau de la cellule hépatique (FISCHER — ALLAN, BOWIE, Mac LEOD et ROBINSON — Mac LEAN et BEST — DRAGSTEDT et CHAIKOFF, etc...).

— MÉSENCHYME HÉPATIQUE : En règle il n'est pas altéré ; dans quelques rares cas cependant certains auteurs ont à l'examen nécropsique observé une *cirrhose annulaire dense*, sans éléments inflammatoires, associée à une importante stéatose hépatique. La cirrhose est interprétée comme d'origine parenchymateuse (CHAIKOFF, CONNOR et BISKIND).

Ainsi donc, la première complication du diabète pancréatoprive du chien est une atteinte grave du foie, une stéatose massive. Voilà un fait assez inattendu que nous ne sommes pas habitués à rencontrer dans le diabète sucré de l'homme, où les complications hépatiques ne tiennent pas la première place. Quel que soit le mécanisme en cause, l'essai de facteurs lipotropes s'impose en présence d'une stéatose aussi importante.

4^o EXPLORATION APRÈS INSULINOTHÉRAPIE ET FACTEURS LIPOTROPES

a) Facteurs lipotropes. Généralités.

Sous le terme de « facteur lipotrope » on groupe les substances qui déplacent les graisses hépatiques et les transportent vers les lieux de dépôt. BENARD et GAJDOS ont proposé le terme plus explicite d' « agents anti-stéatogènes ».

Les agents lipotropes sont nombreux : les uns, d'origine exogène, sont apportés par l'alimentation ; il en existe aussi d'origine endogène, probablement de nature hormonale ; ils sont encore très mal connus. Le chien dépancréaté a servi de base à l'expérimentation des facteurs lipotropes. En effet, depuis longtemps, MINKOWSKI et E. HEDON avaient remarqué qu'il était indispensable d'ajouter à l'alimentation du chien dépancréaté du pancréas cru pour éviter l'infiltration graisseuse du foie. Dès lors, le problème était de savoir si le pancréas cru agissait en apportant les sucs pancréatiques utiles à la digestion et à l'absorption ou s'ils amenaient une hormone lipogénétique indispensable au métabolisme normal des graisses. Pendant les vingt dernières années, divers expérimentateurs se sont attachés à ce problème et ont cherché à préciser le mécanisme intime du processus et la substance active dans le pancréas cru. HERSHEY — HERSHEY et SOSKIN — BEST dès 1929 avaient observé l'action anti-stéatogène du jaune d'œuf et des lecithines purifiées. BEST et HUNTSMAN ont alors montré que le facteur lipotrope de ces substances était la *choline*. Depuis de nouveaux agents ont été découverts : la *bétaïne* (BEST et HUNTSMAN) dont l'action est plus lente et moins intense, la *caséine* (BEST et HUNTSMAN — CHANNON et WILKINSON), la *méthionine* (TUCKER et ECKSTEIN), l'*inositol* (GAVIN et Mac HENRY). Toutes ces substances ont une action anti-stéatogène nette, il semble cependant que la bétaïne et l'inositol soient moins actifs que la choline et la méthionine.

b) Action des facteurs lipotropes chez le chien dépancréaté équilibré

Tous les facteurs lipotropes ont été utilisés chez le chien ; parmi les plus actifs se trouvent la choline et la méthionine. *Leur action est absolument spectaculaire* : l'asthénie et l'amaigrissement cessent aussitôt, le chien reprend vite l'aspect d'un animal normal : le diabète redevient ce qu'il était avant la stéatose ; la sensibilité extrême à l'insuline disparaît. Les troubles métaboliques et en particulier les anomalies lipidiques ne sont pas retrouvées. Enfin et surtout les explorations hépatiques quinze à vingt jours après le début du traitement sont normales ; *le parenchyme hépatique a repris la structure du foie sain* ; les explorations fonctionnelles ne révèlent aucune anomalie.

Utilisés à titre préventif, les facteurs lipotropes empêchent l'apparition de l'hépatite graisseuse.

c) Mécanisme d'action.

Le mécanisme d'action de ces diverses substances reste encore très obscur et mal précisé (BEST). A la suite de la découverte de la transméthylation par DU VIGNEAUD, on pensait que le groupe méthyl-labile de la choline, de la bétaine, de la méthionine était le support de la fonction anti-stéatogène. La découverte de l'activité lipotrope de substances voisines non méthylées comme l'arséno-choline (WELCH et LANDAU), la triéthylcholine (MAC ARTHUR) a fait reconsidérer à nouveau le problème : la molécule intacte de choline semble bien le véritable agent lipotropique. STETTEN, grâce à l'utilisation de choline à azote lourd, a reconnu que la choline était vite incorporée à la molécule de lécithine du foie et que l'éthanol-amine pour fournir la choline, sert d'« accepteur de méthyl ». *L'action de la choline et de ses précurseurs semble donc consister en une accélération des circuits des phospholipides du foie*. Le mécanisme d'action de l'inositol par contre reste mystérieux et pour l'instant inexpliqué.

Les travaux poursuivis depuis 1935-1936 par SANTENOISE en France, et par DRAGSTEDT à Chicago suggèrent une solution différente du problème. Le pancréas Langherausien sécrèterait, outre l'insuline, une hormone correctrice du métabolisme lipidique, à laquelle ils réservent la désignation de « VAGOTONINE » (SANTENOISE), ou de « LIPOCAIC-HORMON » (DRAGSTEDT). Le pancréas cru et l'extrait alcoolique de pancréas renfermeraient cette hormone, mais elle n'a pas encore été isolée et on peut se demander si son effet lipotrope n'est pas dû à un processus différent. D'après CLARK, VERMEULEN, DONOVAN et DRAGSTEDT eux-mêmes, le pancréas cru contient en effet 1 à 2 % de choline libre. Peut-être ce faible contenu en choline suffit-il à expliquer l'action anti-stéatogène de l'hormone lipocaïque. Le pancréas cru renferme de plus des enzymes protéolytiques actifs qui, peut-être, sont à l'origine d'un effet protecteur sur le foie (CHAIKOFF, PALMER — RALLI, RUBIN, PRESENT — MONTGOMERY, ENTELMAN, et CHAIKOFF). En effet on a pu préparer des fractions actives de tissu pancréatique sans la moindre trace de choline et à action anti-stéatogène. Il est probable qu'avec cette fraction et grâce aux enzymes protéolytiques, la méthionine se trouve libérée et que la méthylation de

l'éthylamine (éthanolamine) augmente le taux de la choline utilisable. Comme le suggère BEST, il ne reste plus qu'à trouver l'enzyme qui libère la méthionine et ainsi sera résolu le mécanisme d'action du pancréas cru, des extraits pancréatiques et peut être aussi définitivement solutionné le problème posé par l'hormone lipocaïque.

Si l'hormone lipocaïque est, à l'heure actuelle, en discrédit, on ne connaît pas pour autant d'hormone isolée active contre la stéatose du foie. Il est probable qu'il en existe ; nous verrons en effet tout au long de ce travail l'importance que tiennent les glandes endocrines dans la genèse des stéatoses du foie. Il y a tout lieu de penser qu'il existe donc des hormones antagonistes pour prévenir la stéatose. Si nous avons hypertrophié le mécanisme d'action des facteurs lipotropes contrairement au programme que nous nous sommes tracés de séparer les faits de leur interprétation, c'est parce que cette stéatose ne dépend pas directement du diabète. L'efficacité des agents lipotropes est une preuve en faveur de la nature carencielle ou toxique : ils ont agi ici, tout comme dans les stéatoses expérimentales obtenues par régime préférentiel. Nous verrons en effet qu'il en est tout autrement dans les stéatoses de certains autres diabètes expérimentaux.

La stéatose tardive du chien dépancraté et traité par l'insuline est à mettre, pensons-nous, sur le compte de l'absence de suc pancréatique : la ligature du canal de WIRSUNG provoque en effet chez le chien la même surcharge graisseuse du foie (CHAIKOFF, RALLI et MONTGOMERY, etc...). Le suc pancréatique à l'état normal assure la dislocation des grosses molécules protéiques et prépare donc leur absorption. Si les acides aminés indispensables à la vie sont ingérés non pas sous forme de protides plus ou moins complexes mais sous la forme pure d'amino-acides, leur absorption devient possible, leur assimilation également, et on ne voit plus apparaître les troubles graves et la stéatose qui, non traités, mènent à la mort.

5° DIABÈTE EXPÉRIMENTAL PAR PANCRÉATECTOMIE INCOMPLÈTE

Après pancréatectomie incomplète deux éventualités peuvent se rencontrer (SANDMEYER, LANGFELDT, etc...).

— Ou bien le fragment de pancréas laissé en place est suffisant (supérieur au dixième de la glande), aucun dysfonctionnement hydro-carboné ne se manifeste ; l'animal reste cependant sensibilisé et plus vulnérable aux divers agents diabétogènes ;

— Ou bien il est très petit (inférieur au dixième de la glande) et le diabète se manifeste : c'est le *classique diabète de Sandmeyer*. Quels sont les caractères du diabète par pancréatectomie incomplète ?

a) Symptomatologie.

Les symptômes habituels du diabète existent, mais atténués ; l'amaigrissement n'apparaît que tardivement. L'aggravation est cependant progres-

sive et finit par provoquer la mort dans un état de cachexie extraordinaire puisque la perte de poids peut dépasser cinquante pour cent. La survie est notablement prolongée et atteint dans certains cas plusieurs mois (au lieu de trente jours après pancréatectomie totale).

b) Syndrome humoral diabétique.

L'hyperglycémie et la glycosurie sont aussi élevées souvent même plus élevées qu'après pancréatectomie totale. Après un jeûne de vingt-quatre à quarante-huit heures, l'excrétion de sucre diminue, la glycémie fléchit, et l'atténuation est telle que le diabète devient inapparent. Avec un régime normalement équilibré, les doses d'insuline nécessaires sont ici paradoxalement plus élevées que dans le diabète pancréatoprive (DRAGSTEDT). Ces données ont été confirmées par d'autres physiologues et ont même été vérifiées, comme nous le verrons, chez l'homme.

c) Données métaboliques.

Elles n'apportent aucun élément spécial en dehors d'une *latescence exagérée du sérum* qui traduit une certaine hyperlipidémie.

d) Explorations hépatiques.

— AVANT TOUT TRAITEMENT A L'INSULINE : la charge glycogénique n'est que très légèrement diminuée, la stéatose manque, sauf peut-être dans les régions centro-lobulaires où on trouve çà et là de grosses vacuoles graisseuses.

— DÈS LES PREMIÈRES INJECTIONS D'INSULINE, les cellules hépatiques reprennent une morphologie normale.

— APRÈS PLUSIEURS MOIS, on ne voit s'installer une stéatose tardive sensible aux agents lipotropes que chez le chien ou les canaux de WIRSUNG ont été ligaturés.

Les modifications hépatiques constatées sont intéressantes à opposer à celles du diabète par pancréatectomie totale, elles sont ici minimales. Une faible quantité d'insuline suffit donc à assurer un fonctionnement hépatique correct alors que le fonctionnement périphérique est encore très insuffisant. Tout se passe comme si cette insuline directement amenée au foie par la veine porte était arrêtée en totalité et comme s'il n'arrivait aux tissus qu'une quantité infime, incapable d'activer l'hexokinase (CORI). *La pancréatectomie incomplète engendre un diabète assez atypique* qui n'a pas manqué d'exciter la curiosité des chercheurs : *signes hépatiques d'un diabète mineur* ou d'un diabète pancréatoprive sous insuline ; *signes périphériques d'un diabète grave* que confirment la glycosurie, l'hyperglycémie, et les doses d'insuline supérieures à celles d'un diabète totalement dépancréaté. Cette discordance en réalité s'explique par la persistance d'une minime quantité d'insuline qui suffit à combler les besoins hépa-

liques et non les besoins périphériques et par la persistance également d'une substance hyperglycémiant sécrétée par les cellules α -Langheran-siennes, et qui n'existe plus après dépancréatation totale.

Nous nous sommes attardés à l'étude du « chien de HEDON » c'est-à-dire du chien dépancréaté. C'est en effet l'étude de base avant d'aborder toute question sur le diabète sucré. Les explorations hépatiques nous ont retenu longuement. leur intérêt est considérable ; elles révèlent des modifications très différentes aux diverses époques du diabète : *stéatose précoce à début centro-lobulaire avec très faible charge glycogénique et hyperlipidémie, stéatose tardive à début périlobulaire sans hyperlipidémie ni modification de la charge en glycogène*. La première disparaît complètement avec l'insuline, la seconde avec les agents lipotropes. Si la stéatose précoce est essentiellement liée à la privation d'insuline, à l'évolutivité et à la gravité du diabète, la seconde au contraire dépend de troubles de la sécrétion externe du pancréas, et d'un défaut d'absorption d'acides aminés, indispensables au « turnover » des phospholipides. Les métabolismes du foie jouent indiscutablement un rôle important dans le diabète pancréatoprive du chien : nous allons voir s'il en est de même dans le diabète sucré de l'homme.

II. DIABÈTE PANCRÉATIQUE HUMAIN.

Il n'est pas simple de délimiter avec exactitude le cadre des diabètes « pancréatiques ». Effectivement, en matière de diabète, il est bien difficile d'exclure le pancréas, la plupart des diabètes ont tous en effet une « empreinte pancréatique », primitive ou secondaire, dominante ou accessoire. Mais, pour que ce chapitre soit aussi expérimental qu'on peut le souhaiter, nous en éliminons de prime abord, toute la masse des diabètes sucrés cryptogénétiques dont nous ignorons tout ou peu s'en faut de l'origine. Il n'en est pas de même des diabètes associés à une affection organique du pancréas : lithiase, cancer, calcifications du pancréas, pancréatite chronique, etc... on a tout lieu de penser en effet que les deux affections sont ici étroitement liées.

1° LE DIABÈTE DES AFFECTIONS ORGANIQUES DU PANCRÉAS

Dès les premières relations du cancer du pancréas, on trouve mention de glycosurie ou de diabète avant ou au cours de l'évolution de la tumeur. La thèse de GRANDMAISON (1926) représente une mise au point depuis laquelle, à part quelques observations isolées (SMITH — GUIBAL et COURTY — LABBE, BOULIN et UHRY — KLOEVSTAD — GUICHARD et FEROLDI) on ne trouve pas de travail d'ensemble sur la question.

a) Symptomatologie.

Il convient d'éliminer les observations où il s'agit d'un diabétique connu qui fait un cancer du pancréas. Il est probable que les deux affections sont ici distinctes. Par contre le cancer du pancréas avec glycosurie a retenu davantage l'attention en raison de sa fréquence puisque la coexistence des deux maladies a lieu dans 26 % des cas, selon MIRAILLIE, et en raison de sa valeur séméiologique pour étayer le diagnostic de lésion pancréatique.

b) Syndrome humoral diabétique.

Il est marqué, comme dans tout diabète, par l'hyperglycémie avec glycosurie. Il est beaucoup plus intéressant de souligner la *sensibilité extrême des malades à l'insuline* : avec des doses très faibles, ils font parfois un choc hypoglycémique grave accompagné d'une chute impressionnante de la glycémie.

c) Données métaboliques.

Quelques auteurs ont souligné la relative fréquence de l'*hyperlipémie*. Dans certains cas, l'hyperlipémie serait sensible au pancréas cru ; d'autres fois, un traitement approprié d'insuline ramènerait à la normale le taux élevé de lipides circulants.

d) Explorations hépatiques.

Elles ne sont qu'exceptionnellement relatées ; quand il y a insuffisance fonctionnelle, il est souvent difficile de faire la part du diabète, de la rétention biliaire et du néoplasme.

L'origine des troubles glucidiques au cours des affections organiques du pancréas est très diversement interprétée. BRAULT et AMEVILLE, LABBE et ACHARD, JOSLIN et KLOEVSTAD ne pensent pas que le cancer du pancréas puisse provoquer un diabète. Certains se demandent si ce n'est pas plutôt le diabète qui exerce une action favorisante sur le développement des tumeurs malignes en général et pancréatiques en particulier.

En définitive, *même dans des observations aussi privilégiées, l'origine pancréatique du diabète n'est pas certaine*. Fort heureusement, grâce aux hardiesses de la chirurgie moderne, la pancréatectomie totale a cessé d'être une opération de physiologie. Elle compte aujourd'hui parmi les grandes exérèses de la chirurgie abdominale et permet d'étudier et d'apprécier chez l'homme les effets de la pancréatectomie.

2° LE DIABÈTE HUMAIN PAR PANCRÉATECTOMIE TOTALE

Les *duodéno-pancréatectomies cephaliques* dont il existe d'assez nombreuses observations publiées laissent en place une portion importante

de la glande et ne sont pratiquement accompagnées d'aucun trouble hydro-carboné.

Il n'en est pas de même des *pancréatectomies totales*, qui toutes sans exception sont suivies d'un diabète sucré. Malheureusement les observations publiées sont très rares ; LÉGER et BREHANT, en octobre 1949, estimaient leur nombre à une vingtaine environ, la plupart, exécutées pour une tumeur étendue. Mais elles ne sont pas toutes d'égale valeur : beaucoup sont publiées par des chirurgiens soucieux de technique, qui mettent en valeur des points de tactique opératoire et ne s'arrêtent pas au problème posé par les troubles métaboliques et le diabète sucré. Nous ne nous attarderons donc pas à les analyser. D'autres, citées comme succès opératoire, ne représentent en réalité qu'une survie de quelques jours : troubles métaboliques et lésions hépatiques sont alors difficiles à interpréter car il est malaisé de faire la part du shock opératoire, de l'intervention, du jeûne ou de l'alimentation artificielle péropératoire.

Les seules observations utilisables sont celles de PRIESTLY — BRUNDSCHWIG — WHIPPLE — WAUGH, DIXON, CLAGETT et FALLIS. Elles fournissent des renseignements métaboliques très intéressants sur le diabète pancréatoprive de l'homme.

Il convient de remarquer toutefois que l'acte opératoire est différent chez l'homme et chez l'animal. Le chirurgien enlève non seulement le pancréas malade, mais aussi la rate, le duodénum dont nous connaissons l'importance comme lieu de transit, comme lieu de rencontre des sucs et du chyme, comme lieu de production de sécrétine. Le physiologue se contente de l'exérèse d'un pancréas sain.

a) Symptomatologie.

Les caractères cliniques ne peuvent être appréciés que très grossièrement : l'affection causale, l'intervention chirurgicale et les perturbations qu'elle entraîne, digestive et sanguine, le shock opératoire sont autant de facteurs qui interviennent et modifient considérablement l'aspect clinique du diabète pancréatoprive de l'homme. Sous traitement insulinique, aucun trait clinique n'est bien évident. Par contre, à l'arrêt du traitement insulinique, tous les symptômes du diabète apparaissent en quelques heures ; après quelques jours, l'acidose s'installe. Un malade de BRUNDSCHWIG est mort de coma diabétique le sixième jour de la suppression d'insuline.

b) Syndrome humoral diabétique.

Glycosurie et hyperglycémie sont habituelles : l'*hyperglycémie* est souvent proportionnellement plus importante que la glycosurie. Le diabète n'a que peu de tendance spontanée à l'acidose, même après privation d'insuline, et régime cétogène. Souvent on assiste à une *élévation paradoxale de la réserve alcaline* en rapport avec une alcalose vraie et dont l'explication est, il faut l'avouer, bien difficile. L'*éventualité de coma diabétique* n'est cependant pas à exclure, il survient assez tardivement vers le sixième jour de la suppression insulinique.

TABLEAU I : DIABÈTE PANCRÉATIQUE INSULINOPRIVE

EXPÉRIMENTAL ET HUMAIN		UNIQUEMENT EXPÉRIMENTAL		
SYNDROME HUMORAL DIABÉTIQUE	Exploration après pancréatectomie totale avant traitement. (1)	Exploration après pancréatectomie incomplète diabétogène. (2)	Exploration précoce après insulinothérapie minime (20 à 40 unités chez l'homme). (3)	Exploration tardive après insulinothérapie et facteurs lipotropes. (5)
	Amaigrissement rapide. Survie : 1 mois (animal) Survie : 10 jours (homme).	Symptômes de diabète très atténués.	Etat normal.	Cachexie progressive et mort rapide. Etat normal.
	Acido-cétose moyenne (animal) très légère (homme). Souvent élévation paradoxale de la réserve al-	Hyperglycémie importante plus élevée que dans (1), sans acido-cétose.	Pas de syndrome diabétique. Insulino-instabilité.	Pas de diabète

MÉTABO- LIQUES	PROTIQUES ET CORPES AZOTES	Hyperazoturie.	Normaux.	Normaux.	Normaux.
	CHARGE GLYCOGE- NIQUE	Très faible, gly- cogénolyse à dé- but centro-lobu- laire.	Normale ou très peu dimi- nuée.	Normale ou forte.	Normale ou forte.
EXPLO- RATIONS HÉPATI- QUES	CHARGE LIPIDIQUE	Stéatose mas- sive à début cen- tro-lobulaire.	Pas de stéa- tose ou très lé- gère stéatose centro-lobulaire	Pas de stéatose.	Pas de stéatose.
	GLYCOFOR- MATION HÉ- PATIQUE	Néoglucofor- mation hépatique d'origine extra- glucidique.		Glucoformation hépatique réduite	
	EXPLORA- TIONS FONC- TIONNELLES	Test bromosul- phaléine : Normal		Normal.	Anormal.

Les résultats consignés dans les colonnes (4) et (5) ne s'appliquent qu'au diabète animal ; chez l'homme en effet les explorations tardives après insulinothérapie sont les mêmes que les explorations précoces.

Le fait le plus remarquable, après pancréatectomie totale, aussi surprenant que cela puisse être, est *la discrétion des besoins en insuline* qui excèdent rarement trente à quarante unités par jour : 25 unités (ROCKEY), 30 unités (PRIESTLEY), 50 unités (GOLDNER et CLARK) etc... Chose étonnante, chez les sujets antérieurement diabétiques, les besoins sont parfois moindres qu'avant l'opération (RICKETTS, BRUNSWIG, KNOWLTON — WAUGH et collaborateurs). De même une pancréatectomie incomplète engendre souvent un diabète plus grave qu'après pancréatectomie totale. Comme nous l'avons vu à propos du diabète du chien, ces faits se conçoivent aisément si on admet que les cellules α -Langheransiennes sont hyperglycémiantes et qu'elles secrètent toujours leur substance hyperglycémiante chez le diabétique ou chez l'homme partiellement dépancréaté, tandis qu'elles disparaissent avec leur sécrétion après dépancréatation totale. *Le diabète, comme chez l'animal, est insulino-instable*, si bien que les risques d'accident hypoglycémique post-insulinique ne sont pas négligeables et que, de l'avis de certains chirurgiens, ils sont plus redoutables que le diabète lui-même.

c) Données métaboliques.

En cours de traitement insulinique elles sont, pour la plupart, normales. Pendant une période de suppression d'insuline, FALLIS et SZILAGYI, ont pu faire quelques remarques pleines d'intérêt. Ils ont observé une *hyperlipidémie notable très vite réductible par l'insuline*, une *élévation notable de l'azoturie*, une absence totale de modification des substances minérales circulantes (sodium, potassium, chlore), une excrétion accrue de chlorures mais parallèle à la diurèse ; le phosphore et le calcium ne subissaient aucun changement pendant cette même période.

d) Explorations hépatiques.

Elles ont été étudiées par DIXON, COMFORT, LIGHTMAN et BENSON, par FALLIS et SZILAGYI.

— LES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES HÉPATIQUES ont été réalisées en grand nombre : bilirubine directe et indirecte, céphaline-cholestérol-test, thymol-test, bromosulphaléine, hippuricurie ; avec ou sans insuline, avec ou sans facteurs lipotropes et c'est là un point très important, *elles ont toujours été normales*.

— LES PROTOCOLES D'AUTOPSIE faisant mention de l'étude histologique du foie sont très rares, quelques auteurs cependant les signalent. Dans une observation de FALLIS et SZILAGYI, quatorze mois après l'intervention la structure hépatique à l'examen nécropsique était normale sans aucune infiltration graisseuse. Chez un malade de BRUNSWIG et RICKETTS, six jours après l'interruption du traitement insulinique, l'étude nécropsique révélait une stéatose hépatique massive.

Le diabète pancréatoprive de l'homme est d'un réel intérêt : son étude comparée avec le diabète du chien révèle une certaine identité des deux syndromes diabétiques : *tendance légère à l'acidose, besoin modéré d'insuline, stéatose hépatique précoce et hyperlipidémie remarquablement sensibles à l'insuline*. Cette identité n'est cependant pas absolue : chez l'homme, lorsque l'acidose s'installe, elle évolue vite vers le coma ; on ne voit pas enfin la *stéatose maligne tardive* constatée chez le chien ; *les agents lipotropes chez lui, ne paraissent pas indispensables comme chez le chien dépancréaté*. Plusieurs hypothèses sont ici possibles : les facteurs lipotropes sont-ils apportés par l'alimentation en quantité suffisante ? D'autres sucs digestifs suppléent-ils les sucs pancréatiques absents ? Enfin le métabolisme des graisses s'effectue-t-il différemment chez l'homme et chez le chien ? Peu importe pour l'instant cette différence. Le point qui nous intéresse plus directement est *l'identité presque absolue avec ou sans insuline des deux diabètes expérimentaux de l'homme et du chien traité par facteurs lipotropes*. La simple comparaison de ce diabète chirurgical absolument stéréotypé, avec la multitude des diabètes « spontanés » de l'homme ébranle nos connaissances sur la glyco-régulation : c'est un nouvel argument qui doit, s'il en était besoin, faire envisager sous un jour nouveau l'étude du diabète sucré de l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

1. — AIRD I. La chirurgie du pancréas. *J. intern. chirurg.* 3. 234-254. Mai-Juin 1949. 13^e Congrès int. de chirurgie. Nouvelle-Orléans 10-16 octobre 1949.
2. — ANDERSON M. D. et ANDERSON A. B. Insulin und Glykogenbildung. *Ergebn d. Phys.* 29. 370-391, 1929.
3. — BAISSSET A., BUGNARD L., DARNAUD C. et SOULA C. Etude de la traversée hépatique après une injection d'insuline. *J. Physiol. et Path. gen.* 37. 592-96. 1939.
4. — BARREILLER-FOUCHE G. Variations de la glycémie au cours de la perfusion du foie. Thèse med. Paris 1939. Arnette édit.
5. — BENARD H. et GAJDOS. Physio-pathologie de l'action anti-stéato-gène des protides et de certains facteurs dits lipotropes. *Paris med.* 576-581. 17 décembre 1949.
6. — BEST C. H. Diabetes and insulin and the lipotropic factors. *Charles C. Thomas Publisher*. Springfield 1948.
7. — BEST C. H. The lipotropic factors *Acta med. Scand.* Vol. CXXXI. Fasc. VI. 503-514. 1948.
8. — BEST C. H. et HUNTSMAN M. E. The effects of the components of lecithine upon deposition of fat in the liver. *J. Physiol.* 75. 405-412. 1932.
9. — BEST C. H., HUNTSMAN M. E. et YOUNG F. G. Fatty liver of a depancreatized dog maintained on a low choline diet without insulin. *J. Physiol.* 85. 1. 1935.
10. — BODO R. C., COTUI F. et FARBER L. Liver glycogen storage in diabetic animals. *Am. J. Physiol.* 103. 18-24. 1933.
11. — BODO R. C. et MARKS H. P. The action of insulin on the perfused mammalian liver. *J. Physiol.* 65. 48-62. 1928.

12. — BOUCKAERT J. P. Le problème de la pluralité des hormones pancréatiques. 11^e *Congrès international de thérapeutique*. Bruxelles 10-11 Juin 1949. P. 25-29.
13. — BOUCKAERT J. P. et de DUVE C. The action of insulin. *Physiol. rev.* 27. 39. 1947.
14. — BRUNDSCHWIG A. Surgical treatment of carcinoma of body of pancreas. *Ann. Surg.* 120. 406-416. 1944.
15. — BRUNDSCHWIG A. Radical surgery in abdominal cancer. Chicago. The university of Chicago Press. 1947 P. 213.
16. — BRUNDSCHWIG A. Un cas de survie de cinq ans après pancréatectomie pour cancer de l'ampoule de Vater avec envahissement des ganglions lymphatiques. *Lyon Chirurg.* 44/1. 5-12. Janvier-février 1949.
17. — BRUNDSCHWIG A. et GENTIL F. Diabète sucré consécutif à la résection du corps et de la queue du pancréas pour envahissement secondaire par cancer gastrique. *Ann. surg.* 5. 921-928. Novembre 1949.
18. — BRUNDSCHWIG A., RICKETTS H. T. et BIGELOW R. R. Total pancreatectomy, total gastrectomy, total duodenectomy, splenectomy, left adrenalectomy and omentumectomy in diabetic patient. Recovery. *Surg.-Gynec. and Obst.* 8. 252-256. 1945.
19. — BUCHANAN J. M. et BAIRD HASTINGS A. The use of isotopically marked carbon in the study of intermediary metabolism. *Physiol. Rev.* 26. 120-155. 1946.
20. — CHAIKOFF I. L., CONNOR C. L. et BISKIND G. R. Fatty infiltration and cirrhosis of the liver in depancreatized dogs maintained with insulin. *Am. J. Path.* 14/1 101. Janvier 1938.
21. — CHAIKOFF I. L., ENTENMAN C. et MONTGOMERY. The mechanisms of action of the antifatty liver factor of the pancreas A comparison of hydrolyzed and unhydrolyzed casein. in the prevention of the fatty livers of the completely depancreatized dog maintained with insulin. *J. Biol. Chem.* 168-177. 1947.
22. — CHAIKOFF I. L. et KAPLAN A. The blood lipids in completely depancreatized dogs maintained with insulin. *J. Biol. Chem.* 106. 267-279. 1934.
23. — CHAIKOFF I. L. et KAPLAN A. — The influence of the ingestion of raw pancreas upon the blood lipids of completely depancreatized dogs maintained with insulin. *J. Biol. Chem.* 112. 155-165. 1935.
24. — CORI C. F. Insulin and liver insulin. *J. Pharmacol. et Exper. Thérap.* 25. 1. 1925.
25. — CRANDALL L. A., CHERRY I. S. The effects of insulin and glycine on hepatic glucose output in normal, hypophysectomized, adrenal denervated and adrenalectomized dogs. *Am. J. Physiol.* 125. 658-673. 1939.
26. — CRISTOL P., HEDON L., LOUBATIÈRES A. et MONNIER P. Premiers résultats d'une étude parallèle de la teneur en glycogène et en lipides du foie chez le chien normal ou totalement dépancréaté. Influence de l'insuline sur le taux du glycogène hépatique et musculaire à l'état de jeûne. *Ann. Physiol. et Physico-Biol.* 13. 997. 1937.
27. — DIXON C. F., COMFORT M. W., LICHTMAN A. L. et BENSON R. E. total pancreatectomy for carcinoma of the pancreas in a diabetic person. *Arch. Surg.* 52. 619. 39. 1946.
28. — DRAGSTEDT L. R. The presents statues of lipocaic. *J. A. M. A.* 114. 29-32. Janvier 1940.

29. — DRAGSTEDT L. R. Some physiologic problems in surgery of the pancreas. *Ann. surg.* 118. 576. 93. 1943.
30. — DRAGSTEDT L. R., Van PROHASKA J. et HARMS H. P. Observations on a substance in pancreas (a fat metabolizing hormone) which permits survival and prevents liver changes in depancrea-tized dogs. *Am. J. Physiol.* 117. 175-181. Septembre 1936.
31. — DRURY D. R. The role of insulin in carbohydrate metabolism. *Ibid.* 131. 536-543. 1940.
32. — DUNCAN G. Diseases of metabolism in « Diabetes mellitus » cha-pitre 16, P. 700 ed. by G. G. Duncan W. B. Saunders Company Philadelphia 1944.
33. — De DUVE C. Glucose, insuline et diabète. Gomaere Bruxelles et Masson Paris. 1945, 412 p.
34. — De DUVE C. et BOUCKAERT J. P. The action of insulin. *Physiol. rev.* 27. 39-71. 1947.
35. — De DUVE C. HERS H. G. et BOUCKAERT J. P. Action de l'insuline sur le glycogène du foie. *Arch intern. pharmacodyn et therap.* 72. 45-61. 1946.
36. — FALLIS L. S. et SZILAGYI D. E. Observations on some metabolic changes after total pancreato-duodenectomy. *Ann. Surg.* 128 /4. 639-667. Octobre 1947.
37. — FIESSINGER N. et BENARD H. La perfusion du foie appliquée à l'étude du métabolisme hépatique. *Arch Intern. pharmacodyn. et therap.* 49. 398-424. 1934.
38. — FIESSINGER N., BERGERET H. et CATTAN R. Adéno-épithélioma du corps du pancréas ; opération, guérison. *B. M. Soc Méd. Hop. Paris.* 55. 729. 1939.
39. — FISCHER N. F. Traitement du diabète infantile. *Am. J. of child.* Août 1929.
40. — GAMBERINI C. La résection pancréatico-duodénale dans le cancer de la tête du pancréas. *Arch. ital. d. mal. ap. dig.* 15 /4. 267-276 1949.
41. — GASTON E. A. Total pancreatectomy. *New-England J. med.* 238. 345-54. 1948.
42. — GAVIN G. et Mac HENRY E. W. Inositol : a lipotropic factor. *J. Biol. Chem.* 139. 485. 1941.
43. — GOLDNER M. G. et CLARK D. E. Insulin requirement of man after total pancreatectomy. *J. Clin. endoc.* 4. 194-197. 1944.
44. — GOODPASTURE W. C., VERMEULEN C., DONAVAN P. B. et DRAGS-TEDT L. R. The bromsulphalein liver function test as a method of assay of lipocaic. *Am. J. Physiol.* 124. 642-46. Décembre 1938.
45. — GRANDMAISON L. Contribution à l'étude clinique des formes anormales des cancers du pancréas. Thèse Lyon 1926. 214 p.
46. — GREENFELD J. et SANDERS J. Pancréatectomie totale. Etude post-opératoire. *Surg.* 6. 824-838. Juin 1949.
47. — GUIBAL A. et COURTY A. Pancréatite chronique et diabète. *Lyon chir.* 41 /4. 407-410. 1946.
48. — GUICHARD A. et FEROLDI J. Les pancréatites chroniques para-néoplasiques. Contribution à l'étude des cancers du pancréas avec pancréatite. *J. Med. Lyon.* 153-165. 20 février 1950.
49. — HANSSEN. Enlargement of the liver in diabetes mellitus. *J. A. M. A.* 106. 914. Mars 1936.

50. — HEDON E. Notes sur la production du diabète sucré après l'extirpation du pancréas. *C. R. Soc. Biol.* 25 octobre 1890.
51. — HEDON E. Extirpation du pancréas diabète sucré expérimental. *Arch. Méd. expert.* 1^{er} janvier 1891.
52. — HEDON E. Sur les effets de la destruction lente du pancréas. *C. R. Acad. Sc.* 238-240. Mars-juillet 1893.
53. — HEDON L. L'action de l'insuline sur le métabolisme hépatique. *Bruxelles med.* 2. 61-66. 8 janvier 1950.
54. — HEDON E. et HEDON L. Pancréas, sécrétion interne. *Traité Physiol. norm. et pathol.* IV 2^e ed. 1929. 65-173. Masson Paris.
55. — HEDON L. et LOUBATIÈRES A. Augmentation de la teneur en glycogène du foie chez le chien dépancréaté et chez le chien normal sous l'influence de l'insuline. *Ann. Physiol. et physico-chim. Biol.* 14. 548-551. 1938.
56. — HEDON L. et LOUBATIÈRES A. Le diabète expérimental de Young et le rôle de l'hypophyse dans la pathogénie du diabète sucré. *Biol. Méd.* 32. 49-111. 1942.
57. — HEDON L. et LOUBATIÈRES A. Influence de la sécrétion interne du pancréas sur la fonction glycogénique du foie. XV^e réunion. *Ass. physiol. de Langue Française Toulouse*, 17-19 avril 1947, P. 77-106.
58. — HERSHEY J. M. et SOSKIN S. Substitution of « lecithin » for raw pancreas in the diet of the depancreatized dog. *Am. J. Physiol.* 98. 74-85. 1931.
59. — HESS W. Chirurgie des pancréas. Benno Schwabe. Basel 1950. 156 p.
60. — HOUSSAY B. A. Diabetes as a disturbance of endocrine regulation. *Am. J. med. Sc.* 193. 581. 1937.
61. — KAPLAN A. et CHAIKOFF I. L. Liver lipids in completely depancreatized dogs maintained with insulin. *J. Biol. Chem.* 108. 201-216. 1935.
62. — KING S. E. Syndrome de la pancréatite récurrente chronique. Fréquence de la déficience insulaire (diabète pancréatique) à l'état fibro-calcique. *Med. Clin. of North. America.* 3. 883-897. Mai 1949.
63. — KLOEVSTAD O. Cancer du pancréas et diabète sucré. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening.* 69/8. 183-185. 1^{er} avril 1949.
64. — KOTSCHNEFF N. Vollblutzuckergehalt Verschiedener Gefaszgebiete und seine Verteilung auf Plasma und Formelemente unter normalen Verhältnissen un bei Insulin und Adrenalineinverleibung, narch Versuchen an angiotomierten, Hunden. *Arch. f. Ges. Physiol.* 219. 407-410. 1928.
65. — LABBE M., BOULIN R. et UHRY P. Cancer du corps du pancréas et diabète. *B. M. Soc. med. Hop. Paris* 320-323. 28 février 1936.
66. — LANGFELDT E. Diabète pancréatique du chien après pancréatectomie partielle. *Act. med. Scand.* 53. 1. 1920.
67. — LEGER L. et BREHANT J. Traitement radical du cancer du pancréas 52^e Congrès Fr. de Chirurg. 3-9 octobre 1949.
68. — LOUBATIÈRES A. Insuline et fonction glycogénique du foie. Contribution à l'étude de la sécrétion interne du pancréas. Thèse med. Montpellier 1938, 99 p. Mazel ed. Largentière.
69. — LOUBATIÈRES A. et MONNIER P. Variations en sens inverse des teneurs en glycogène et en lipides du foie provoquées chez un même chien par la pancréatectomie puis par l'administration d'insuline. *C. R. Soc. Biol.* 130. 854. 1939.

70. — LUNDGAARD E., NIELSEN N. A. et ORSKOV S. L. The carbohydrate metabolism of the isolated cat liver. *Skand. arch. Physiol.* 73, 296-313. 1936.
71. — MAC HENRY E. W. et PATTERSON J. M. Lipotropic factors. *Physiol. Rev.* 24, 128-167. 1944.
72. — MAC LEAN D. L. et BEST C. H. Choline and liver fat. *Brit. J. exp. path.* 15/6. 193. Août 1936.
73. — MAC LEOD. J. J. R. Carbohydrate metabolism and insulin. Longmans, Green and Co. Londres. 1926. 357 p.
74. — MAJOR S. G. et MANN F. C. The formation of glycogen following pancreatectomy. *Am. J. Physiol.* 102. 409-421. 1932.
75. — MALLET-GUY T. et LACOUR R. Indications et résultats de la pancréatectomie gauche après 16 observations personnelles. *Lyon Chir.* 44/2. 169-184. Mars-avril 1949.
76. — VON MERING et MINKOWSKI O. Diabetes mellitus nach Pankrea-sexstirpation. *Central bl. F. klin. med.* N° 23. 1889.
77. — MEYTHALER F. et BRUNING A. Experimentelle Untersuchungen uber den Abgang de Kohlenhydratstoffwechsels in Verschiedenen Gefäßbereichen nach Daneichung von glucose, Insulin und Adrenalin. *Arch. Exp. Path. u. Pharmac.* 185. 203-211. 1937.
78. — MINKOWSKI O. Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. *Arch. exp. Path.* 31 — 85 — 189. 1893.
79. — MOLITOR H. et POLLAK L. Der Zuckerhaushalt der Leber nach Versuchen an der vorgelagertern Leber I — Der Einfluss von Adrenalin und Insulin auf Zuckerrabgabe und glycogengehalt der Leber. *Ibid.* 154. 280-300. 1930.
80. — MONNIER P. Action de l'insuline sur les lipides du foie chez le chien normal et chez le chien dépancraté. Thèse Doct. es-Sc. Montpellier. 1939. Mazel ed. Largentière. 158 p.
81. — NOGRETTE P. Le diabète provoqué par la pancréatectomie chez l'homme. *Paris med.* 30. 369-375. 13 août 1919.
82. — PRIESTLEY J. T., COMFORT M. W., RADCLIFFE J. Total pancreatectomy for hyper-insulinism due to islet cell adenoma : survival and cure at sixteen months after operation ; presentation of metabolic studies. *Ann. Surg.* 119. 211-221. 1944.
83. — RALLI E. P., RUBIN S. H. et PRESENT C. H. The liver lipids and fecal excretion of fat and nitrogen in dogs with ligated pancreatic ducts. *Am. J. Physiol.* 122. 43-47. 1938.
84. — RATHERY F., GIBERT S. et LAURENT Y. Insuline et glycogène. Troisième mémoire. *Am. Physiol. et Physico-chim. Biol.* 8. 492-534. 1932.
85. — RATHERY F., KOURILSKY R. Insuline et glycogène. Premier mémoire. Etude chez le chien normal. *Ibid.* 6. 30-72. 1930.
86. — RATHERY F., KOURILSKY R. Insuline et glycogène. 2^e mémoire. Etude chez le chien dépancraté ; inanité ou phloriziné. Conclusions générales touchant le rôle du glycogène. *Ibid.* 6. 73-128. 1930.
87. — REYNOLDS J. T. et PEARSE H. Pancréatico-duodénectomie. *Surg.* 25/6. 815-823. Juin 1949.
88. — RICKETTS H. T., BRUNSCHWIG A. et KNOWLTON K. Diabetes in totally depancreatized man. *Proc. Soc. Exper. Biol. and med.* 58. 254-55. 1945.
89. — de ROBERTIS E. Cytologie du foie dans les diabètes pancréatiques et hypophysaires. *C. R. Soc. Biol.* 158-159. 7 octobre 1937.

90. -- ROCKEY E. W. Total pancreatectomy for carcinoma, case report. *Ann Surg.* 118. 603-611. 1943.
91. -- SANDMEYER. Neber die Folgen der Pankréas exstirpation beim Hund. *Zeitschr. F. Biol.* 29. 1892.
92. -- SANTENOISE D. et VIDACOVITCH M. Ablation du pancréas et surcharge graisseuse du foie. *La med.* 18^e Année. 709-721. Septembre 1937.
93. -- SMITH R. Pancréatite et diabète. *Lancet.* 243-215. 1942.
94. -- SOSKIN S. The blood sugar its origin, regulation and utilization. *Physiol. Rev.* 21. 140-193. 1941.
95. -- SOSKIN S., ESSEX H. E., HERRICK J. F. et MANN F. C. The mechanism of regulation of the blood sugar by the liver. *Am. J. Physiol.* 124. 558-567. 1938.
96. -- STAUB H. Pankréas Handbuch d. norm. u. Pathol. Physiol. 16 /1. 557-655. Springer. Berlin. 1930.
97. -- STETTEN D. Biological relationships of choline, ethanolamine, and related compounds. *J. Biol. Chem.* 140-143. 1941.
98. -- STETTEN D. W. et KLEIN B. V. Studies in carbohydrate metabolism. Effects of hypo and hyperinsulinimin rabbits. *J. Biol. chem.* 162. 377-88. 1946.
99. -- THIROLOIX. Le diabète pancréatique. Th. Paris 1892. Masson ed.
100. -- TUCKER H. F. et ECKSTEIN H. C. The effects of supplementary methionine and cystine on the production of fatty livers by diet. *J. Biol. chem.* 121. 479-484. 1937.
101. -- UHRY P. Cancer du corps du pancréas et diabète. *La médecine.* 521-29. Juillet 1936.
102. -- VALDIGUIE P. Contribution à l'étude du métabolisme des corps cétoniques Thèse Toulouse 1934.
103. -- VENDEG V. Das Wesen des Insulinwirkung. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 235. 674-679. 1935.
104. -- VENDEG V. Das Schicksal des verschwundenen Zuckers bei der Insulinwirkung Ibid. 237. 683-98. 1936.
105. -- VENDEG V. Glycogenbildung aus Buttersäure und Acetonine. Ibid. 240. 561-572. 1938.
106. -- VENDEG V. Zusammenhang zwischen Diabetes symptomenund insulinmangel. *Zeitsc F. Klin. med.* 138. 599-619. 1940.
107. -- WAUG J. M., DIXON C. F., CLAGETT O. T., BOLLMAN J. L., SPRAGUE R. G., et COMFORT M. W. Total pancreatectomy : symposium presenting four successful cases and report on metabolic observations. *Proc. ... Mayo clinique.* 21. 25-46. 1946.
108. -- WELCH A. D. et LANDAU R. L. The arsenic analogue of choline as a component of lecithin in rats fed arsenocholine chloride. *J. Biol. chem.* 144. 581-88. 1942.
109. -- WHIPPLE A. O. Radical surgery for certain cases of pancreatic fibrosis associated vith calcerous deposits. *Ann. Surg.* 124. 991-1008. 1946.

CHAPITRE II

DIABÈTE HYPOPHYSAIRE

Nos connaissances sur la physiologie de l'hypophyse sont encore fort incomplètes ; physiologistes et biochimistes se sont en effet heurtés d'une part aux rôles très complexes de la glande, d'autre part à l'extrême difficulté des techniques d'études aussi bien pour réaliser l'hypophysectomie que pour purifier et isoler les principes actifs sécrétés.

Les méthodes d'extraction hormonale, de dosage biologique, puis de purification chimique ont permis d'obtenir à l'état de pureté un certain nombre d'hormones hypophysaires ; mais l'hypophyse n'a pas pour autant livré son mystère. Une pleiade de physiologues se sont attachés à cette rude besogne : HOUSSAY, EVANS, YOUNG, DOHAN et LUKENS, CAMPBELL et BEST, BARANOFF, LOUBATIERES, etc... se sont plus spécialement intéressés au rôle de l'hypophyse dans le métabolisme hydro-carboné. Malgré une masse considérable de travaux expérimentaux, il persiste encore beaucoup d'inconnus sur l'effet hyperglycémiant de la sécrétion du lobe antérieur de l'hypophyse. Un rappel physiologique sommaire sur les principales hormones de l'hypophyse est indispensable avant d'aborder l'étude des différents diabètes hypophysaires.

I. -- LES « HORMONES » ET LES « FACTEURS » HYPOPHYSAIRES — RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Depuis quelques années, l'étude des hormones hypophysaires est passé du domaine des hypothèses à celui des faits. Précédemment on attribuait à l'hypophyse un pouvoir extrêmement étendu mais mal précisé, on la croyait régulatrice de toutes les fonctions endocriniennes, on sait actuellement qu'il existe seulement six hormones hypophysaires isolées à l'état pur ou presque pur. A l'opposé, les facteurs hypophysaires correspondent à des activités glandulaires certaines mais qu'on ne peut attribuer à une substance définie.

1°. — LES HORMONES HYPOPHYSAIRES

1° LES GONADO-STIMULINES comprennent :

LA GONADO-STIMULINE A ou hormone *folliculo-stimulante* ou *F.S.H.*, non encore obtenue à l'état absolument pur, elle provoque le développement du follicule de de GRAAF.

LA GONADO-STIMULINE B ou *hormone lutéinisante* ou *L.H.*, actuellement isolée et purifiée, elle déclenche la sécrétion de folliculine chez la femme ; elle stimule également la sécrétion des diverses hormones androgènes (testostérone chez le mâle, 17-cétostéroïdes dans les deux sexes).

Les gonado-stimulines n'interviennent pas directement dans le métabolisme du sucre.

2° LA PROLACTINE est la première hormone hypophysaire isolée et purifiée. Elle agit en favorisant la sécrétion lactée, elle aurait aussi un effet gonado-stimulant ou lutéo-trophique et déclencherait la sécrétion de la progestérone.

3° L'HORMONE CORTICOTROPE OU A. C. T. H., isolée en 1946 par EVANS et SIMFSON. Elle n'a pas par elle-même d'action directe métabolique, elle agit exclusivement par l'intermédiaire du cortex surrénal en contrôlant la sécrétion des II-oxystéroïdes.

4° LA THYRÉO-STIMULINE non encore isolée à l'état de pureté absolue (COLLIP), agit comme stimulant de la glande thyroïde.

5° L'HORMONE DE CROISSANCE, isolée par EVANS en 1943, agit sur les cartilages de conjugaison, sur la croissance de façon directe, sans l'intermédiaire d'autres glandes endocrines. Son action sur les métabolismes est importante ; il convient de souligner notamment l'augmentation de la *phosphorémie* retrouvée d'ailleurs dans l'acromégalie humaine où ALBRIGHT a insisté sur son importance. Nous verrons ultérieurement les rapports entre hormone de croissance et effet diabétogène.

L'hormone de croissance, l'A.C.T.H., la thyroestimuline, la prolactine, ont un rôle hyperglycémiant ; il n'est pas sûr cependant qu'à elles seules elles rendent compte intégralement de l'effet diabétogène de l'hypophyse.

2°. — LES FACTEURS HYPOPHYSAIRES

Nous réservons le terme de facteurs hypophysaires aux « effets » de l'hyperpituitarisme qui ne dépendent pas d'une hormone antéhypophysaire actuellement isolée.

Les *facteurs endocriniens parathyroestimulant* et *pancréatostimulant* sont très contestés et dans l'ensemble peu admis ; nous reviendrons sur le facteur pancréatotrope.

Les « effets métaboliques » sont très complexes ; un grand nombre d'entre eux sont encore plus, soupçonnés que démontrés, tels par exemple les

effets sur la diurèse et les électrolytes. Le rôle de l'hypophyse antérieure sur le métabolisme des lipides, des protides et des glucides est par contre mieux connu.

L'hypophyse agit sur la mobilisation et le transport des graisses des dépôts périphériques vers le foie. Une partie des lipides est alors transformée en glucose et contribue ainsi à la néoglycogénogénèse (SOSKIN). Une autre partie est catabolisée et fournit des corps cétoniques qui circulent en excès. L'hypophyse active considérablement l'anabolisme protéique surtout par l'hormone de croissance, mais aussi le catabolisme protéique par l'A.C.T.H. Il semble donc que tout le métabolisme des protides soit ici intéressé. En fait la fonction métabolique prépondérante porte sur les glucides ; mais il est évident que l'effet diabétogène de l'hypophyse est étroitement lié aux métabolismes des lipides et des protides.

3°. — EFFET DIABÉTIQUE DE L'ANTEHYPOPHYSE

L'effet diabétogène de l'antéhypophyse est un fait certain ; il repose sur les constatations expérimentales de HOUSSAY sur le crapaud (1929-1930), de EVANS, MEYER, SIMPSON et REICHERT chez le chien, de BAUMANN et MARINE chez le lapin. Mais c'est à YOUNG que revient incontestablement le mérite d'avoir créé chez le chien le premier diabète hypophysaire définitif par injections prolongées d'extraits hypophysaires (1937). Cette expérience capitale donnait une confirmation éclatante de l'origine hypophysaire des glycosuries observées depuis longtemps déjà par PIERRE MARIE, CUSHING et DAVIDOFF chez les acromégales. Elle devait faire reconsidérer le problème de l'origine extra-pancréatique du diabète sucré.

1° Les facteurs hypophysaires glucidotropes.

Les facteurs « hypophysaires » agissant sur le métabolisme hydrocarboné sont très nombreux. Successivement, par ordre chronologique, ont été décrits les facteurs : diabétogène (HOUSSAY et BIASOTTI, 1930), hypoglycémique pancréatope ultra-filtrable ou « Kohlehydratstoffwel-hormone » (ANSELMINO, HEROLD et HOFFMANN, 1933), glycogénolytique (ANSELMINO et HOFFMANN, 1933), glycostatique (RUSSEL et BENNETT, 1936), glycotrope (YOUNG, 1938), glycogénotrope adrénotrope (KEPINOV, 1939), facteur contra-musculaire du liquide céphalo-rachidien (LUCKE, KOCH et WERNER, 1937-1938), facteur cétoène (NEUFELD et COLLIP, 1938 — NEUFELD — SOOGAN et STEWARD, 1940).

De tous ces facteurs beaucoup sont aujourd'hui tombés dans l'oubli, soit parce que l'expérimentation qui avait présidé à leur naissance n'a jamais pu être reproduite par d'autres physiologues, soit parce que sous un terme nouveau on désignait un facteur antérieurement isolé.

LE FACTEUR PANCRÉATOTROPE a été décrit par ANSELMINO et HOFFMANN après expérimentation sur le rat ; EVANS, HOUSSAY, YOUNG ont observé, chez le même animal, une action pancréatostimulante identique avec les extraits hypophysaires totaux. Il s'agit, semble-t-il, d'une in-

tense réaction pancréatique due à l'aptitude réactionnelle plus grande du pancréas endocrine du rat qui résiste victorieusement aux assauts hyperglycémiant hypophysaires, à l'opposé de la plupart des espèces animales. *Le facteur pancréatotrope de ANSELMINO et HOFFMANN ne représente donc pas un facteur spécial mais une propriété particulière des extraits hypophysaires totaux chez le rat.*

L'HORMONE GLYCOGÉNOTROPE HYPOPHYSAIRE (KEPINOV, Mme LAMOTTE-BARRILLON) est née à la suite d'expériences réalisées chez la grenouille ; le métabolisme hydro-carboné de la grenouille a été assez peu exploré ; il est probable que l'hormone glycogénotrope correspond à un artéfact d'expérimentation. Elle ne compte plus, à l'heure actuelle, parmi les hormones de l'hypophyse ; bien plus, l'existence d'une hormone hypophysaire glycogénolytique va à l'encontre de toutes les données les plus modernes et les plus sûres de la physiologie hypophysaire.

LE FACTEUR GLYCOTROPE DE YOUNG est un facteur anti-insulinique dont l'action ne s'exerce que sur l'insuline exogène et non sur l'insuline endogène, c'est-à-dire l'insuline Langheransienne. Son action est donc très proche, comme nous le verrons, de celle de l'extrait total ; peut-être est-elle plus limitée, parce que le facteur glycotrope est thermostable.

LES FACTEURS GLYCOSTATIQUE ET CÉTOGÈNE ne peuvent être différenciés du facteur glycotrope.

Les facteurs hypophysaires intervenant dans le métabolisme hydro-carboné ont été multipliés comme à plaisir, il faut aujourd'hui élaguer ; seul l'extrait hypophysaire total a un effet diabétogène certain vérifié par de nombreux expérimentateurs ; c'est avec lui qu'ont été créés au laboratoire la plupart des diabètes hypophysaires.

2° L'effet diabétogène des extraits hypophysaires totaux.

L'extrait hypophysaire total est difficile à préparer et à isoler : HOUSSAY, YOUNG, HEDON et LOUBATIERES etc... ont décrit toutes les modalités techniques à suivre pour obtenir un extrait actif. HOUSSAY, REID et YOUNG ont étudié les propriétés physico-chimiques de l'extrait ; les données que nous possédons sur l'activité biologique des extraits totaux sont le résultat d'un nombre imposant de travaux expérimentaux : nous analyserons un certain nombre au cours de l'étude du diabète hypophysaire ; pour l'instant, rappelons-en sommairement les propriétés principales.

L'action diabétogène des extraits totaux est due à une action périphérique et à une action hépatique.

L'action périphérique consiste à gêner la combustion des sucres en inhibant l'activité hexokinase tissulaire (CORI). L'hexokinase est le facteur essentiel du métabolisme hydro-carboné ; elle se trouve dans tous les tissus, et notamment dans le foie, les muscles et le cerveau. Elle transforme le glucose, substance inerte, en un glucose métaboliquement actif, le glucose - 6 - phosphate, susceptible de se resynthétiser en glycogène

et de se dégrader en gaz carbonique et en eau. *L'extrait actif diabétogène inhibe l'hexokinase, mais cette inhibition se trouve levée « in vitro » par l'insuline* (CORI). Cette action anti-hexokinase est éminemment fragile et il est vraisemblable que la variabilité du pouvoir inhibiteur des extraits hypophysaires tient à leur extrême labilité (BROH, KAHN et MIRSKY).

L'action hépatique des extraits sera étudiée plus en détail : signalons qu'elle se traduit par une *néoglycogénogénèse d'origine lipidique et à un moindre degré d'origine protidique*. L'effet diabétogène est maintenant indiscuté ; il n'en va pas de même des rapports qui lient cet effet aux hormones hypophysaires actuellement isolées.

3° Les hormones hypophysaires et l'effet diabétogène des extraits totaux.

Parmi les six hormones isolées, quatre intéressent le métabolisme des glucides ; ce sont l'hormone de croissance, l'A.C.T.H., la prolactine et la thyroestimuline. Elles sont toutes contenues dans l'extrait total, il convient donc de savoir si le diabète hypophysaire se fait uniquement par leur intermédiaire, ou s'il existe une action hypophysaire diabétogène propre qui intéresse directement ou indirectement le métabolisme des sucres.

A.C.T.H. et thyroestimuline interviennent dans le métabolisme des hydrates de carbone par le truchement d'autres glandes endocrines, les corticosurrénales et la thyroïde. L'une et l'autre peuvent engendrer des diabètes, mais qui sont très différents, comme nous le verrons, du diabète hypophysaire. Le mécanisme d'action de la galactotrophine est encore mal précisé mais cette hormone ne semble pas très différente de l'hormone de croissance.

Parmi toutes les hormones hypophysaires, l'hormone de croissance présente indiscutablement la plus forte action diabétogène (MARX, ANDERSON, FONG et EVANS — LI et EVANS — YOUNG), si bien que « *facteur diabétogène* » et *hormone de croissance paraissent intimement liés*. HARLICK et YOUNG ont trouvé un parallélisme très étroit entre l'activité somatotrope et diabétogène dans le lobe antérieur de diverses espèces animales. Chez le lapin, l'extrait est diabétogène temporairement, mais stimule fortement la croissance (OGILVIE). Chez le rat, il n'est pas diabétogène, mais accroît le volume du tissu endocrine, augmente le contenu en insuline du pancréas, permet la rétention d'azote, et accélère la croissance (YOUNG). ANSELMINO et HOFFMANN dont l'expérimentation avait porté sur des rats âgés, avaient seulement noté l'hyperplasie endocrine et langheransienne. Chez le rat partiellement dépancréaté, par contre, le même extrait (SHIPLEY et LONG) ou l'hormone de croissance purifiée (MARX, SIMPSON, REINHARDT et EVANS — MARX, ANDERSON, FONG et EVANS) sont diabétogènes. *La similitude du facteur diabétogène et de l'hormone de croissance est enfin confirmée par leur action chez le chien* : chez le jeune chien qui n'a pas terminé sa croissance, l'un ou l'autre facteur provoque d'abord l'augmentation globale du corps, gigantisme avec acromégalie, croissance excessive de la peau qui tombe sur les pattes à la façon d'un pantalon trop long, élargissement des mâchoires, épaississement de la lan-

gue, etc... l'effet diabétogène ne se manifeste que lorsque l'action sur la croissance est épuisée. Par contre, chez le chien adulte, l'effet diabétogène se produit d'emblée (BEST — YOUNG — EVANS).

Les diabètes par extraits hypophysaires totaux et par hormone de croissance sont absolument identiques sur le plan clinique et métabolique ; mais ils diffèrent du diabète surrénal par II-oxystéroïdes ou par A.C.T.H. (BENNETT et collaborateurs). De toutes ces expériences et d'autres que nous ne pouvons pas analyser ici, on peut conclure que *l'action diabétogène de l'hypophyse s'exerce en grande partie par l'intermédiaire de l'hormone de croissance*.

L'action de l'hypophyse dans le métabolisme du sucre est donc très complexe. L'A.C.T.H., la galactotrophine, la thyroestimuline sont diabétogènes, mais il semble que ce ne soit là que des facteurs accessoirement hyperglycémiant et que le principal effet soit sous la dépendance diabétogène de l'hormone de croissance. L'effet diabétogène dépend d'une insuffisante combustion périphérique des sucres par action antihexokinase, mais aussi d'une hypernéoglycogénogénèse lipidique et protidique. Ces quelques notions nous ont paru indispensables pour mieux comprendre le diabète hypophysaire.

II. — DIABÈTES HYPOPHYSAIRES EXPÉRIMENTAUX

Le diabète hypophysaire est facile à créer chez la plupart des carnivores : chiens, chats, lapins, furets, cobayes, etc... Le chaton, le chiot, le rat semblent réfractaires ; une pancréatectomie partielle les sensibilise. MARX, ANDERSON, FONG et EVANS — LI et EVANS ont pu, de cette manière, obtenir par extraits hypophysaires un diabète chez le rat ; chez le chiot et le chaton, l'effet diabétogène se produit souvent lorsque l'action somatotrope est épuisée. Le diabète hypophysaire du chien a été le plus étudié, nous le choisirons comme type descriptif. Pour l'obtenir il faut injecter à un chien alimenté, de taille moyenne, par voie intra-péritonéale l'extrait de lobe antérieur d'hypophyse équivalent à 5 grs de glande fraîche pendant cinq jours. Après un temps de latence de deux à trois jours le diabète apparaît ; il régresse rapidement si les injections sont arrêtées ou si les doses ne sont pas augmentées (EVANS). Lorsque les doses sont progressivement augmentées de 5 grammes tous les cinq jours par exemple (10 grammes, 15 grammes, 20 grammes), le diabète se maintient pendant toute la durée des injections.

Il convient de distinguer le diabète qui se produit pendant les injections d'extraits diabétogènes de lobe antérieur (diabète hypophysaire) et le diabète immédiatement consécutif aux injections de doses progressivement croissantes d'extraits, irréversible, après la suspension des injections (diabète méthyphophysaire selon HOUSSAY, diabète de YOUNG selon HEDON et LOUBATIERES).

Le diabète hypophysaire expérimental a été très étudié par L. HEDON et A. LOUBATIERES au Laboratoire de physiologie de Montpellier, c'est de leurs travaux que nous nous inspirerons pour rédiger ce paragraphe.

1^o LE DIABÈTE HYPOPHYSAIRE

a) Symptomatologie.

La polyurie, la polyphagie, la polydypsie sont les premiers symptômes à apparaître. La polyurie peut être intense, elle atteignait cinq litres par jour chez une chienne de A. LOUBATIERES ; la révélation de tous ces symptômes est progressive.

L'absence d'amaigrissement est un fait remarquable, bien mieux *le poids de l'animal augmente* d'une manière frappante pendant la phase des injections (YOUNG, DOHAN et LUKENS, LOUBATIERES). Cet accroissement cesse au moment où le diabète devient permanent. YOUNG a fait justement remarquer la relation inverse qu'il y a entre l'accroissement du poids et l'intensité du diabète.

b) Syndrome humoral diabétique.

La glycémie, après un temps de latence de deux à trois jours, s'élève et atteint le matin à jeun 1 gr. 50 à 3 gr. ‰.

Cet *hyperglycémie est stable* et ne subit que de très légères variations pendant la journée. La courbe d'hyperglycémie provoquée est prolongée et de type diabétique.

La *glycosurie subit des fluctuations parallèles à la diurèse* ; elle est directement en rapport avec l'importance et la qualité de l'alimentation. L'excrétion de sucre est surtout abondante pour un régime riche en glucides et en protides ; avec un régime normalement équilibré, elle fluctue de cinquante à soixante-quinze grammes par vingt-quatre heures.

L'acétonurie et l'acidose sont toujours discrètes et en discordance nette avec l'importance de la glycosurie. YOUNG souligne que lorsque le diabète hypophysaire se transforme en diabète métahypophysaire, acétonurie et acidose disparaissent. Deux fois, YOUNG a observé un coma acidotique. Il se base sur l'absence de céto-acidose pour cesser les injections antéhypophysaires.

La teneur des muscles en glycogène est diversement appréciée et des résultats contradictoires sont proposés chez le même animal : chez le chien par exemple, FOGLIA et MAZZOCCO, LOUBATIERES ont trouvé une diminution de son taux ; YOUNG au contraire une augmentation. Le glycogène musculaire subit dans l'ensemble des variations peu sensibles.

c) Données métaboliques.

La *lipémie* et le *cholestérol* sont très augmentés.

L'excrétion azotée est toujours diminuée ; un certain degré de rétention azoté est presque constant. Il est intéressant d'opposer l'hypoazoturie du diabète hypophysaire à l'hyperazoturie du diabète provoqué par l'A.C.T.H. : nous y reviendrons ultérieurement. Les trophines thyroïdienne et corticosurrénale, la prolactine présentes dans les extraits totaux ajoutent parfois leurs effets à ceux de la substance diabétogène. Il est évident qu'il s'agit là d'effets accessoires et qui sont étroitement liés à la qualité des extraits préparés.

d) Explorations hépatiques.

Les explorations hépatiques consistent en dosages chimiques de glycogène et de lipides sur le parenchyme hépatique (HOUSSAY et ses collaborateurs, YOUNG, LOUBATIERES, etc...) et en étude histo-pathologique (de ROBERTIS).

Tout d'abord, il faut signaler la *fréquence et l'importance de l'hépatomégalie*. Chez le chien soumis préalablement à un jeûne de deux à huit jours ou alimenté puis placé dans les conditions de post-absorption digestive, l'injection quotidienne d'extrait total diabétogène détermine en quatre jours un accroissement pondéral du foie de l'ordre de 50 à 80 % en moyenne (LOUBATIERES). Chez un chien de LOUBATIERES, le volume et le poids du foie ont pu atteindre les 220 % de leur valeur initiale. Les mêmes résultats ont été signalés par FOGLIA et MAZZOCCO — YOUNG — LEE et FREENAM. Cette augmentation du foie va de pair avec un accroissement du volume des cellules qui sont à bords convexes. Les travées gonflées rétrécissent même les sinusoides principalement dans la région périlobulaire (de ROBERTIS). L'administration d'hormone de croissance chez le rat produit le même phénomène.

Les effets particulièrement intenses de l'extrait total sur le poids du foie sont dûs vraisemblablement à sa richesse relative en facteur somatotrope (LOUBATIERES).

— TENEUR EN GLYCOGÈNE. Ce paragraphe mérite discussion car il a été très controversé malgré la rigueur et la précision des données expérimentales. Quelques auteurs, les moins nombreux, pensent qu'il se produit une glycogénolyse mais ils ont utilisé des animaux à comportement métabolique très particulier : ANSELMINO et HOFFMANN, le rat ; KEPINOV et Mme LAMOTTE-BARRILLON, la grenouille. Leur point de vue n'est pas d'ailleurs partagé par la majorité des expérimentateurs pour qui les extraits ont un effet glycogénopexique certain aussi bien chez les animaux hypophysectomisés (HOUSSAY, BIASOTTI et DAMBROSI) que chez les animaux normaux ; c'est là un fait acquis pour le chien (FOGLIA et MAZZOCCO — LOUBATIERES — YOUNG), le lapin (MARX et YOUNG), la souris (NEUFELD, SOOGGAN et STEWART).

Les données les plus précises sont fournies par LOUBATIERES qui a suivi sur le même animal les variations de la teneur en glycogène

du foie : « Chez le chien normal à jeûn depuis deux à huit jours et maintenu dans cette condition pendant l'expérience, l'injection quotidienne d'extraits, huit à dix grammes par jour, détermine en trois à quatre jours l'accumulation de quantités importantes de glycogène dans le foie. Si on l'évalue en % du tissu frais, le taux initial peut être plus que sextuplé surtout s'il est particulièrement bas ; chez deux chiens, le glycogène hépatique est passé de 0, 10 % à 0,70 et 1 gr. % ; chez deux autres, de 1 à 3 grs % ; chez un autre enfin, de 1,5 gr à 4 grs %. Si on tient compte de l'hypertrophie hépatique, il résulte que la quantité finale de glycogène contenue dans l'organe peut atteindre dix fois la quantité initiale. L'effet glycogénopexique de l'extrait est donc des plus nets dans ces conditions. Chez le chien normal alimenté (viande cuite), le taux de glycogène hépatique est élevé dans les conditions de post-absorption digestive. Sous l'influence des injections d'extraits de lobe antérieur, ce taux peut s'élever en quatre à cinq jours de 3 à 4 et à 5 % ou demeurer égal ; comme le volume et le poids du foie augmentent, le résultat final est en conséquence. *la conservation et dans la plupart des cas, l'accumulation de quantités importantes de glycogène dans le foie que l'animal soit glycosurique ou non.* Chez le chien alimenté l'effet glycogénopexique de l'extrait est moins apparent que chez l'animal à jeûn ; il est cependant évident ». Ces résultats ont été pleinement confirmés par YOUNG.

Le contraste entre la teneur du foie en glycogène dans les diabètes pancréatique et hypophysaire, est frappant ; dans un cas l'hyperglycémie va de pair avec une diminution et même une disparition du glycogène hépatique ; dans l'autre, le glycogène hépatique est normal et souvent accru. Sur les coupes histologiques colorées au camion de BEST, *la région péri-lobulaire est la plus riche en glycogène* (de ROBERTIS).

— TENEUR EN LIPIDES. Étudiée par FOGLIA et MAZZOCCO et par YOUNG, la teneur en lipides a toujours été trouvée plus importante que chez l'animal sain. Chez onze chiens, la teneur en acides gras est passée de 4 grs 42 à 13 grs 76 %. Sur les coupes histologiques, *la stéatose est évidente* : elle est répartie sans régularité mais paraît plus abondante dans les régions péri-lobulaire et péri-portale. Elle est constituée par de grosses vacuoles qui refoulent le noyau à la périphérie de la cellule. Avec l'hormone de croissance, SZEGO et WHITE ont pu tout récemment faire les mêmes constatations.

— TENEUR EN PROTIDES. Il est habituel de constater une diminution de l'arginase hépatique (FRAENKEL-CONRAT HOUCHIN MIRSKY).

e) Modalités évolutives.

Tous les caractères que nous venons d'exposer sont ceux du diabète hypophysaire chez le chien adulte normalement alimenté. Sous l'influence du jeûne, le diabète ne se manifeste pas. Avec un régime riche en protides et en glucides, le diabète s'aggrave. Un régime lipidique au contraire en atténue les symptômes (YOUNG — DOHAN et LUKENS — LOUBATIERES).

Plus intéressante est l'action de l'insuline et des facteurs anti-stéatogènes sur le diabète hypophysaire.

— EFFETS DE L'INSULINE SUR LE DIABÈTE HYPOPHYSAIRE. De très fortes doses d'insuline doivent être injectées pour équilibrer le diabète, c'est-à-dire pour faire disparaître la glycosurie et ramener la glycémie à la normale. Il est probable que le facteur glycotrope anti-insulinique n'est pas sans rapport avec l'insulino-résistance dans de tels cas (HOUSSAY et FOGLIA — YOUNG — DOHAN et LUKENS — LOUBATIERES). Mais si l'insuline équilibre le diabète, elle ne modifie pas l'hyperlipidémie et l'hypercholestérolémie ; de même l'azoturie reste toujours basse. La surcharge glycogénique et la stéatose péri-lobulaire hépatique persistent enfin sans changement. L'insuline ne neutralise pas les effets des extraits hypophysaires, elle camoufle seulement leur fonction hyperglycémiant ; cette action n'est pas dénuée d'intérêt car elle protège les îlots de Langerhans d'une usure définitive qu'entraîne dans tous les cas une hyperglycémie prolongée (DOHAN et LUKENS) ; elle empêche par le fait même l'installation du diabète métahypophysaire définitif.

— EFFETS DES FACTEURS LIPOTROPES SUR LE DIABÈTE HYPOPHYSAIRE. Devant l'intensité des troubles lipidiques (obésité, hyperlipidémie, stéatose hépatique) il eut été logique d'utiliser les facteurs lipotropes ; chez le chien diabétique il n'y a pas eu de tels essais thérapeutiques. Cependant les facteurs lipotropes ont été essayés contre la stéatose provoquée par les extraits hypophysaires, chez les rats (MAC KAY et BARNS) et chez les lapins (MUKERJI et GUHA) ; ni dans un cas, ni dans l'autre, ils n'ont amené une diminution de la stéatose et une amélioration du métabolisme des graisses. Les essais de JULIAN et de ses collaborateurs ont été plus heureux ; mais leur expérimentation n'est pas satisfaisante car ils interrompent le traitement hypophysaire pour donner les facteurs lipotropes, or il est habituel d'assister à la disparition de la stéatose lors de l'interruption des extraits hypophysaires comme nous y assisterons dans le diabète métahypophysaire de YOUNG. La plupart des travaux expérimentaux montrent donc l'inefficacité des facteurs lipotropes dans le diabète hypophysaire.

2° LE DIABÈTE MÉTAHYPOPHYSAIRE DE YOUNG

Pour obtenir chez le chien un diabète permanent il faut injecter pendant un temps suffisant (un mois environ) des doses progressivement croissantes d'extrait total de lobe antérieur. Si les injections sont arrêtées trop précocement, si les doses ne sont pas croissantes, le taux du sucre sanguin diminue et le chien cesse d'être diabétique. Même avec une technique scrupuleuse, un certain nombre d'animaux sont réfractaires ; aucun élément ne permet de prévoir le mode réactionnel de chacun d'eux : peut-être les injections sont-elles interrompues trop tôt ? Peut-être s'agit-il, d'un chien dont le pancréas endocrine a une potentialité réactionnelle puissante comparable à celle du rat par exemple ? Les résultats d'expérimentations réalisées dans différents laboratoires sont cependant très concordants : aussi le « chien de YOUNG » n'est-il pas une utopie, le diabète méta-hypophysaire mérite d'être isolé. Les troubles métaboliques ont été

étudiés chez le chien par MARX et YOUNG — LOUBATIERES (1939) — HEDON et LOUBATIERES — DOHAN et LUKENS (1939) — HOUSSAY et FOGLIA (1944), chez le rat partiellement dépancréaté par LUKENS et DOHAN (1942), chez le chat porteur de la totalité du pancréas par YOUNG (1948).

a) Symptomatologie.

Sans insuline exogène, et avec une alimentation suffisante mixte, la faim, la soif, la polyurie, existent comme dans tout syndrome diabétique. *L'amaigrissement* est léger et très lent, il n'a jamais l'intensité et la rapidité d'évolution rencontrée chez le chien totalement dépancréaté (16 grs par jour au lieu de 100 grs), mais *rappelle celui du chien partiellement dépancréaté* ; la survie peut être de dix mois chez le chien et de un an chez le chat. Nous avons déjà signalé la valeur indicatrice du début de l'amaigrissement : le diabète hypophysaire cède la place au diabète métahypophysaire ; les injections d'extraits peuvent être interrompues, le chien restera définitivement diabétique (YOUNG — LOUBATIERES).

b) Syndrome humoral diabétique.

La *glycémie* varie entre 3 grs et 5 grs ‰ pendant toute la durée du diabète. La courbe d'hyperglycémie provoquée présente les caractères diabétiques. La *glycosurie* est proportionnelle au taux de la glycémie et peut atteindre jusqu'à 30 grs de glucose par kilo de poids et par vingt-quatre heures. *L'excrétion des corps cétoniques* apparus à la fin du diabète hypophysaire s'amoindrit considérablement et disparaît complètement dans certains cas. Cependant plusieurs semaines ou plusieurs mois après, on voit réapparaître les corps cétoniques dans l'urine en quantité notable et plus particulièrement sous l'influence de régimes protidiques.

c) Données métaboliques.

L'hyperlipidémie et l'hypercholestérolémie du diabète hypophysaire s'atténuent et souvent même disparaissent. L'excrétion azotée uréique à jeûn est toujours diminuée au début du diabète, plus élevée par la suite, elle reste cependant toujours inférieure à celle du chien totalement privé de pancréas (LOUBATIERES — DOHAN et LUKENS, 1939). Le rapport d'extruse-azote s'élève petit à petit et cet accroissement traduit une aggravation progressive du diabète (LOUBATIERES — DOHAN et LUKENS — MARKS et YOUNG, 1939). Ce rapport peut même atteindre des niveaux nettement supérieurs à 2,8. Le métabolisme de fond est inférieur à la normale après un jeûne prolongé ; il s'accroît en cours d'évolution mais n'atteint jamais l'élévation de 30 % constatée chez l'animal dépancréaté (HEDON et LOUBATIERES, 1939).

d) Explorations hépatiques.

Elles sont relativement peu nombreuses : cela tient probablement au petit nombre de chiens de YOUNG qui n'excèdent certainement pas une vingtaine.

— TENEUR EN GLYCOGÈNE. Le glycogène est toujours conservé (LOUBATIERES, 1939 — DOHAN et LUKENS, 1939 — HOUSSAY et FOGLIA, 1944). Quatorze jours après la suspension des injections d'insuline, et après 24 heures de jeûne, chez un chien en bon état général mais rendu fortement glycosurique et acétonurique, LOUBATIERES effectua sous anesthésie à l'éther, un double prélèvement de foie : le taux de glycogène fut de 0,5 %. Chez un chien de DOHAN et LUKENS, 40 jours après la cessation des extraits de lobe antérieur, et après 24 heures de jeûne, le foie renfermait encore 2,96 % de glycogène. Ce sont là des quantités nettement supérieures à celles que contient le foie des chiens totalement privé d'insuline depuis le même temps. *La conservation du glycogène hépatique plaide en faveur de la persistance de la sécrétion d'une petite quantité d'insuline.*

— TENEUR EN LIPIDES. A l'inverse du diabète hypophysaire, la charge lipidique n'est ici que peu élevée ; la stéatose hépatique notée dans quelques rares observations (LOUBATIERES et GUIBERT — HOUSSAY et FOGLIA) n'a jamais l'intensité de la stéatose par extraits hypophysaires et se localise plus volontiers dans les zones centro-lobulaires et intermédiaires.

e) Modalités évolutives.

— SANS INJECTION D'INSULINE, la survie du chien de YOUNG peut atteindre dix mois, mais à la condition formelle que l'animal soit bien nourri (YOUNG — MARKS et YOUNG). Le chien dépancréaté, dans les mêmes conditions, n'a pas une survie qui excède trois semaines environ. L'intensité du diabète est progressive ; il s'aggrave en cours d'évolution : la tolérance aux glucoses va en diminuant ; l'acétonurie réapparaît et s'accroît (LOUBATIERES — DOHAN et LUKENS — MARKS et YOUNG — HOUSSAY et FOGLIA). *Le chien perd lentement du poids, en moyenne 16 grs par jour. Sous l'influence du jeûne, la glycémie s'abaisse au-dessous du seuil rénal du glucose au cours des premières semaines du diabète. La glycosurie disparaît et tous les symptômes du diabète s'atténuent ou même disparaissent. Ils réapparaissent avec la reprise des aliments. Plus tard au contraire, l'hyperglycémie se maintient à un niveau élevé et la glycosurie persiste malgré la suppression de nourriture (LOUBATIERES). Sous l'action d'un régime glucidique et protidique, l'évolution du diabète est sensiblement la même qu'avec un régime mixte. Le régime presque exclusivement lipidique atténue partiellement les symptômes du diabète : la glycosurie diminue, la glycémie baisse et tend vers la normale. Au contraire un régime à prédominance protidique aggrave le diabète et fait apparaître acétonurie et acidose.*

LES EFFETS DE L'INSULINE sont ici à l'inverse du diabète hypophysaire absolument remarquables. L'animal est sensible à l'hormone pancréatique (CAMPBELL et BEST — MARKS et YOUNG — LOUBATIERES — YOUNG), et la quantité d'insuline qu'il faut injecter pour ramener et maintenir la glycémie à la normale est de peu supérieure à celle nécessaire pour obtenir le même résultat chez l'animal dépancréaté (MARKS et YOUNG — CAMPBELL et BEST). *Sous l'action de l'insuline le diabète s'améliore, l'animal augmente de poids, la stéatose hépatique disparaît, et la survie est indéfinie.* La suppression de l'insuline ne permet pas de constater d'amélioration consécutive du diabète (YOUNG — LOUBATIERES). Bien plus il semble que la suppression brusque soit capable d'amener un coma acidotique mortel.

Le traitement par les extraits hypophysaires engendre un diabète très particulier avec tendance à l'obésité, hyperlipidémie, hypoazoturie, insulino-résistance relative, hypertrophie hépatique avec surcharge glycogénique et stéatose périlobulaire insulino et lipotrope-résistante. Après les injections il persiste un diabète définitif métahypophysaire qui se rapproche beaucoup du diabète insulino-prive de SANDMEYER. Les caractères du diabète hypophysaire sont donc bien ceux que laissait suspecter le rôle physiologique des extraits et des hormones hypophysaires au début de ce chapitre.

L'effet diabétogène dépend en effet d'une double action :

Une *action périphérique, antihexokinase* qui empêche la combustion du sucre et maintient élevé le taux de la glycémie ;

Une *action hépatique de néoglycogénogénèse* peut être d'origine protidique mais *en grande partie lipidique* comme le prouve l'importante stéatose périphérique avec surcharge glycogénique. Le foie livre davantage de sucre, les tissus en consomment moins : n'est-ce pas là les conditions idéales pour observer un diabète ?

Dès ce moment-là un cercle vicieux s'installe : l'hyperglycémie use les îlots de Langerhans et finit par les détruire (RICHARDSON et YOUNG — DOHAN et LUKENS — EVANS — CAMPBELL et BEST, etc...). Si on interrompt les injections d'extraits hypophysaires, le diabète demeure mais il perd son cachet particulier « hypophysaire » pour devenir un diabète insulino-prive. Le diabète métahypophysaire diffère cependant du diabète pancréatique ; il allie en effet des symptômes de diabète grave et de diabète atténué. Pour justifier cette différence on fait appel à la persistance de la fonction exocrine du pancréas qui rendrait les aliments mieux utilisables par l'organisme ; ainsi s'expliquerait la perte minime de poids, la conservation d'un bon état général, la survie prolongée. Peut être aussi qu'une sécrétion insuliniennne minime mais cependant suffisante comme le prouve la charge en glycogène du foie est à même d'atténuer la gravité du diabète. Il est possible enfin que les cellules α des îlots de LANGHERANS sécrètent un principe hyperglycémiant et glycogénolytique (SUTHERLAND et de DUVE, 1948) qui élève le niveau des symptômes, c'est-à-dire les besoins d'insuline pour ramener la glycémie à la normale sans accroître la gravité réelle du diabète.

Le diabète hypophysaire expérimental est maintenant solidement assis ; il n'en est malheureusement pas de même en clinique où on cherche encore des arguments en faveur de l'origine hypophysaire de certains diabètes.

III. — DIABÈTE HYPOPHYSAIRE HUMAIN

L'action diabétogène de l'hypophyse repose sur tout un faisceau d'arguments que nous exposerons dans ce paragraphe. L'argument le plus important puisqu'il a la valeur d'un fait expérimental repose sur les *troubles hydrocarburés provoqués par les extraits hypophysaires totaux*. Il représente une base expérimentale solide en faveur de l'origine pituitaire des diabètes observés dans les syndromes hypophysaires.

1^o ACTION DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES TOTAUX CHEZ L'HOMME

Si on excepte l'A.C.T.H. que nous étudierons en détail avec le cortex surrénal, les extraits hypophysaires totaux ne sont pas encore sortis du cadre de l'utilisation de laboratoire ; c'est dire qu'ils ont été peu employés en clinique et que les données que nous possédons reposent sur une expérimentation très sommaire. LASSEN et HANSEN ont observé après injection d'extraits alcalins pituitaires antérieurs (2 grs 1/2 d'extraits de glande fraîche par jour) chez le sujet normal et chez le diabétique, *une élévation de la glycémie, une excrétion ammoniacale accrue, et enfin une diminution du seuil rénal du glucose* : ici l'effet diabétogène est indéniable. W. CONN et LAWRENCE-LOUIS, de leur côté, ont injecté des extraits hypophysaires à deux sujets atteints d'hyperinsulinisme par tumeur pancréatique dans le but de réduire l'hyperplasie langheransienne ; au lieu d'amélioration avec tendance hyperglycémiant, ils ont observé, dans les deux cas, une aggravation de l'hypoglycémie : les extraits ont eu ici une action pancréatostimulante comparable à celle qu'ANSELMINO et HOFFMANN - DOHAN et LUKENS - YOUNG avaient déjà notée depuis longtemps chez le rat.

Ces deux exemples suffisent à montrer *la complexité de la régulation glucidique chez l'homme* ; nous avons déjà observé à propos du diabète expérimental des différences de réceptivité des espèces animales aux extraits hypophysaires. Bien mieux, chez l'homme, *la réceptivité varie d'un individu à un autre* : chez les uns, l'action pancréatotrope est dominante, le pancréas endocrine résiste victorieusement aux assauts hypophysaires, l'hypophyse est incapable d'engendrer un diabète. Chez d'autres au contraire, l'action des extraits hypophysaires encore bien mal précisée permet cependant d'envisager l'existence de diabètes hypophysaires.

II. — LE DIABÈTE HYPOPHYSAIRE HUMAIN

Nous nous en tiendrons aux observations qui prêtent le moins à la critique, celles où une tumeur hypophysaire, une acromégalie, un syndrome de CUSHING évoluent avec le diabète. L'incidence de glycosurie et de diabète sucré atteint ici une fréquence telle qu'elle permet d'exclure toute coïncidence et d'établir une relation étroite entre les deux ordres de symptômes. Dans l'*acromégalie* par exemple, on retrouve un diabète sucré vrai dans 7,5 à 35 % des cas, selon les statistiques, une glycosurie dans 13 à 40 % des cas (BORCHARDT — DAVIDOFF — GATER — MARANON et MORROS — COGGESHALL et ROOT — ATKINSON — STAEHELIN et BERGMANN — MATTAR et GIANNELLA, etc...); de même 15 à 50 % des *maladies de CUSHING* présentent un diabète sucré (STAEHELIN et BERGMANN).

a) Symptomatologie.

Elle tire son originalité des symptômes cliniques associés au diabète ; ils traduisent presque toujours un syndrome d'hyperfonctionnement hypophysaire somatotrope (acromégalie ou gigantisme) avec ou sans syndrome tumoral. Ce sont eux qui jusqu'ici ont permis de suspecter l'origine hypophysaire d'un diabète sucré. BOULIN écrivait, il y a quelques années seulement : « les meilleurs symptômes de diabète hypophysaire sont les signes morphologiques coexistants ». Il déniait par le fait même tout caractère spécifique au diabète d'origine hypophysaire en dehors des manifestations somatiques et viscérales d'accompagnement.

b) Syndrome humoral diabétique.

Il est fait de nuances humorales, bien précisées par HALVOR VERMUND à l'aide d'observations personnelles et de quelques autres de la littérature avec études métaboliques (LYALL et INNES — GRIPWALL — OPPENHEIMER — KOTTE et VONDERAHE, etc...). La *glycémie est très élevée* souvent elle est proportionnellement plus importante que la glycosurie ; il semble donc que le seuil rénal du glucose s'élève. Les troubles acido-basiques sont inconstants : l'*acétonurie* et l'*acidose* font parfois défaut malgré une forte hyperglycémie. D'autres fois, acidose et cétose urinaire existent très précocement. Les tests de tolérance au glucose (hyperglycémie provoquée au sucre et à l'adrénaline) donnent une flèche d'hyperglycémie légère, souvent suivie d'une réaction d'hypoglycémie nette. Le test de HIMS-WORTH (insuline-sucre, sucre) décèle une insulino-résistance manifeste, car les deux courbes se superposent ou peu s'en faut.

c) Données métaboliques.

Dans l'ensemble elles sont très mal précisées dans les diverses observations de la littérature. Trois faits cependant sont dignes d'intérêt, l'*élévation fréquente de la phosphorémie* notamment dans les syndromes

TABLEAU II : DIABÈTE

		DIABÈTES HYPOPHYSAIRES EXPÉRIMENTAUX (Chien)		
		DIABÈTE HYPOPHYSAIRE (pendant les injections d'extraits)		DIABÈTE MÉTA-HYPOPHYSAIRE (consécutif à injections d'Extraits)
		<i>Avant insulinothérapie</i>	<i>Après insulinothérapie</i>	
SYMPTOMATOLOGIE		Absence d'amaigrissement - engraissement fréquent. Hépatomégalie importante.	Pas de changement	Il est identique
SYNDROME HUMORAL DIABÉTIQUE		Hyperglycémie stable. Glycosurie abondante. Céto-acidose discrète.	Insulino-résistance : nécessite des doses importantes d'insuline pour équilibration	au diabète insulinoprivé par
EXPLORATIONS MÉTABOLIQUES	<i>Lipides</i>	Hypercholestérolémie. Hyperlipidémie.	Pas de changement	pancréatectomie incomplète
	<i>Protides et corps azolés</i>	Hypoazoturie.	Pas de changement	mais les explorations
	<i>Divers</i>			tardives après
DONNÉES MÉTABOLIQUES	<i>Charge glyco-génique</i>	Normale ou peu élevée.	Elevée.	insulinothérapie sont les mêmes
	<i>Charge Lipidique</i>	Stéatose périlobulaire ou massive.	Stéatose périlobulaire.	que les explorations
	<i>Charge Protidique</i>	Arginase diminuée.	Pas de changement	précoces

POPHYSAIRE

DIABÈTES HYPOPHYSAIRES HUMAINS

DIABÈTE HYPOPHYSAIRE Proprement dit		DIABÈTE POST- HYPOPHYSAIRE
<i>Avant insulinothérapie</i>	<i>Après insulinothérapie</i>	
ésité fréquente. omégalie fréquente. atomégalie inconstante.	Pas de changement.	
perglycémie très instable. cosurie proportionnellement dre. o-acidose ou discrète ou importante.	Tantot insulino-sensible avec de faibles doses. Tantot insulino-résistant avec des doses massives.	Son
perlipidémie modérée.	Pas de changement.	existence
		n'est
perphosphorémie. rétion accrue des 11-oxy- des et des 17-cétostéroïdes.	Pas de changement.	pas
<i>Non étudiées</i>		certaine

acromégaliques (nous avons vu l'action de l'hormone de croissance sur le taux du phosphore), *l'élévation du cholestérol total et de la lipidémie, l'absence de modification des protides plasmatiques.*

Les dosages hormonaux s'ils donnent souvent une élimination accrue des 17-cétostéroïdes et des 11-oxystéroïdes sont parfois en défaut : telle l'observation de MASON et SPRAGUE ou dans un syndrome de CUSHING hypophysaire avec diabète sucré grave, l'excrétion des 17-cétostéroïdes était de 7,6 mmg. par jour. Dans six observations de JOSLIN, d'origine hypophysaire probable, l'élimination des stéroïdes urinaires est par contre élevée.

d) Explorations hépatiques.

L'hépatomégalie n'est pas exceptionnelle (DAVIDOFF et CUSHING). Explorations fonctionnelles et étude histologique du foie ne sont pas notées habituellement dans les observations ou dans les protocoles d'autopsie. Les explorations hépatiques pourraient cependant fournir, comme nous le verrons, des renseignements du plus haut intérêt pour l'orientation du diagnostic étiologique dans le diabète sucré.

e) Modalités évolutives.

EN DEHORS DE TOUTE THÉRAPEUTIQUE INSULINIQUE, le diabète hypophysaire ne diffère pas essentiellement des autres diabètes sucrés. En réalité son caractère dominant est *l'importance des fluctuations humorales du diabète* avec possibilité de guérison spontanée des formes les plus sévères en apparence et d'aggravation des formes très légères. Dans un cas d'ULRICH, un diabète grave insulino-résistant avec tumeur pituitaire guérit complètement en moins d'un mois. Dans un autre de LYALL et INNES, un an après la guérison d'un diabète grave, on vit apparaître une calcification hypophysaire. Quatre syndromes de CUSHING d'origine hypophysaire avec diabète transitoire ont été rapportés par CLAXTON, BENNETT, POWER et KEPLER. D'autres observations de diabète curable d'origine hypophysaire sont dues à JOHN — GRIPWALL — ZONDEK — OPPENHEIMER — SALMON — FALTA, etc...

L'INSULINE donne des *résultats très inconstants* : dans certains cas (BLUM et SCHWAB — COLWELL — LABBE, ESCALIER — DREYFUS, PEREMY), elle paraît active et avec des doses moyennes on équilibre parfaitement quelques malades. D'autres fois, des doses massives sont nécessaires et ne réussissent qu'à stabiliser très imparfaitement le diabète : 90 unités (GOLDBERG et LISSER), 260 unités (PULLEN et SODEMAN), 360 unités (ULRICH) etc... D'autres observations sont dues à MOHNIKE. Ce sont les *diabètes instables, partiellement ou totalement insulino-résistants qui ont suscité d'autres recours thérapeutiques, plus directement étiopathogéniques et donc contra-hypophysaires.* Nous ne citons ici que pour mémoire les essais basés sur l'utilisation d'hormones freinatrices de l'hypophyse, telles que la *folliculine* (ROCCA — GIORDIANO), les *oestrogènes* de synthèse

(KOLTA — MARCUS et GLOTZER — MORTON — Mac GAVACK), la *testostérone* (KOLTA — KLOTZ et LAURENT). Leur action ne se résoud peut-être pas entièrement dans un rôle de frein hypophysaire, leur mécanisme est certainement plus complexe et les résultats encore incertains et très diversement appréciés (LENA, LEWIS et Mac CULLAGH).

L'HYPOPHYSECTOMIE est en général efficace et améliore considérablement le diabète hypophysaire (CUSHING et DAVIDOFF — WALTON). JOSLIN a pu chez six malades faire les mêmes constatations. Cette action n'est malheureusement pas constante ; l'intervention peut rester sans effet, quelquefois elle déclenche un diabète ou aggrave un diabète préexistant (RATHERY — FROMENT — BARGETON — SACHS — Mac DONALD). Dans de tels cas, l'exérèse chirurgicale entraîne, semble-t-il, une souffrance de la région infundibulo-tubérienne.

L'effet de l'hypophysectomie sur le diabète demande à être interprété ; il convient de rappeler ici l'amélioration du diabète pancréatoprive du chien de HOUSSAY par hypophysectomie. Chez l'homme, CHABANIER, PUECH, LOBO-ONELL et LELU ont assisté à la rémission momentanée, après hypophysectomie, d'un diabète juvénile non authentiquement hypophysaire. Il faut rapprocher de ces faits, l'action de l'insuffisance hypophysaire acquise (syndrome de SHEEHAN, maladie de SIMMONDS) sur le cours de diabètes d'étiologie imprécise (FELMAN, ROBERTS et collaborateurs, VANDENBROEK et FERRIN) qui se trouvent, dans tous les cas, améliorés.

QUANT A L'EFFICACITÉ DE L'IRRADIATION HYPOPHYSAIRE, elle a été très diversement appréciée par les auteurs qui l'ont utilisée (BOSCHI, HUTTON, ROMANO, FUCCI, MERLE, CANNOVO, PIERI et SARRADON, DELHERM et FISCHGOLD, LANGERON et DESPLATS, RATHERY et FROMENT, ABRAMI, FRUMUSAN, LICHTWITZ et MICHAELIDES, etc...). Des observations colligées, il semble que les cas authentiquement hypophysaires tirent un avantage certain de l'irradiation.

La divergence des résultats tient davantage à une sélection défectueuse des cas irradiés ou opérés qu'à une imperfection de la méthode. A côté de succès certains, on note des résultats moins favorables et même des échecs. Il faut donc choisir parmi les diabétiques ceux qui relèvent de cette thérapeutique agressive, c'est dire la nécessité de reconnaître le diabète « hypophysaire ».

Le diabète authentiquement hypophysaire chez l'homme tel qu'il est observé au cours de tumeurs ou de syndromes d'hyperfonctionnement hypophysaire se rapproche par bien des points du diabète hypophysaire expérimental pendant la phase des injections d'extraits hypophysaires. Nous avons signalé précédemment la similitude des hormones de croissance et diabétogène ; nous retrouvons le diabète avec une grande fréquence chez les acromégales ; le chien traité augmente de poids ; l'obésité et le syndrome de Cushing sont souvent associés au diabète hypophysaire. Chez l'animal comme chez l'homme, le diabète est instable, difficile à régler, souvent insulino-résistant ; il peut cependant tourner court et

guérir si on interrompt les injections d'extraits chez l'animal ; chez l'homme, on a souvent la stupéfaction d'assister à une guérison aussi spontanée qu'inattendue. L'hyperlipidémie insulino-résistante, les dosages hormonaux, l'hypoazoturie sont autant d'éléments qui se retrouvent dans les deux cas, mais avec moins de constance. La comparaison est cependant suffisamment précise pour justifier dans ce domaine le parallèle des diabètes expérimentaux et humains.

Si maintenant on inverse le problème et si on cherche les critères de l'origine hypophysaire d'un diabète humain, on les trouve très imprécis, les symptômes cliniques d'hyperfonctionnement hypophysaire sont les meilleurs éléments d'orientation ; s'ils font défaut, le clinicien est bien démuné pour dépister le stimulus hypophysaire. L'hyperlipidémie, l'hyperphosphorémie, les dosages hormonaux, malgré leur valeur réelle sont souvent en défaut. Aussi le meilleur argument reste encore l'épreuve du temps : instabilité du diabète, et résistance fréquente sinon constante à l'insuline, éventualité d'une guérison spontanée ou d'une aggravation inattendue. Seule donc l'évolution permet de suspecter un stimulus hypophysaire dans le diabète sucré de l'homme ; le problème est d'importance car le résoudre c'est guider des thérapeutiques mieux adaptées et non pas seulement insulinique. Nous verrons dans ce domaine, l'intérêt et l'utilité des explorations hépatiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ANDERSON E. Fonctions métaboliques des glandes endocrines. *Am. Rev. Physiol.* 10. 329-64. 1948.
2. — ANDERSON E. et LONG J. Suppression of insulin secretion by the growth hormone of the anterior pituitary as determined with the isolated rat pancreas in a perfusion apparatus. *Endoc.* 40/2. 98-103. 1947.
3. — ANSELMINO, HEROLD et HOFFMANN. Über die Pankreatrope wirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten. *Klin. Wochensh.* 12. 1245. 1933.
4. — ANSELMINO et HOFFMANN. Die Pankreatrope substanz aus dem hypophysenvorderlappen, über die darstellung und die eigenschaften der pankreatropem, substanz. *Klin. Wochensh.* 12. 1435. 1933.
5. — ANSELMINO et HOFFMANN. Über den nachweis des pankreatropen hormons des hypophysenvorderlappens im blut und ham unter normalen und krankhaften bedingungen. *Klin. Wochensh.* 15. 99. 1936.
6. — ATKINSON. Acromegaly. London. Bale. 1932.
7. — BAUMANN et MARINE. Glycosuria in rabbits following injections of saline extract of anterior pituitary. *Proc. Soc. Exptl. biol. and Med* 29. 1220. 1932.
8. — BENNETT L. L. Effects of the pituitary growth and adrenocorticotrophic hormones on the urinary glucose and nitrogen of hypophysectomized diabetic rats. *Am. J. Physiol.* 155/1. 24-27. 1948.

9. — BENNET L. L., APPLLEGARTH A. P. et HAO L. C. Enhancement of diabetes produced by adrenocorticotrophic hormon in rats maintained on a carbohydrate free diet. *Proc. Soc. expert. Biol. and med.* 65/2. 256-257. 1947.
10. — BENNETT L. L., KREISS R. E., CHOH HAO LI et EVANS H. M. Production of ketosis by the growth and adrenocorticotrophic hormons. *Am. J. of physiol. Baltimore* 152/1. 210-215. 1948.
11. — BENNET L. L. et LAUNDRIE. Effects of the pituitary growth and adrenocorticotrophic hormones on the urinary glucose, nitrogen and ketone bodies of diabetic rats maintained on a carbohydrate free diet. *Am. J. Physiol.* 155/1. 18-23. 1948.
12. — BERGMAN, HOUCHEIN, TURNER. Efficiency of extraction and separation of certain A P hormones. *Endoc.* 25. 547. 1939.
13. — BEST C. H. et CAMPBELL J. The effect of anterior pituitary extracts on the liver fat of various animals. *J. Physiol.* 92. 91-110. 1938.
14. — BEST C. H. et CAMPBELL J. Anterior pituitary extracts and liver fat. *Ibid.* 86. 190-203. 1936.
15. — BEST C. H., CAMPBELL J. et HAIST. The effect of anterior pituitary extracts on the insulin content of the pancreas. *J. Physiol.* 97. 200. 1939.
16. — BLUM L. et SCHWAB H. Diabète acromégalyque et insuline. *C. R. Soc. Biol.* 89. 195-196. 1923.
17. — BODO, BLOCH et GROSS. The role of the anterior pituitary in adrenaline hyperglycemia and liver glycogenolysis. *Am. J. Physiol.* 137. 124. 1942.
18. — BODO, BLOCH et SLATER. The rôle of the anterior pituitary in the maintenance of normal blood sugar levels and in the physiological mobilization of liver glycogen. *Ibid.* 137. 671. 1942.
19. — BORCHARDT. Die hypoglykämische und ihre beziehung zum diabetes bei der akromegalie. *Stscher. j. Clin. med.* 303-332. 1908.
20. — BROH, KAHN et MIRSKY. Activité de l'hexokinase et diabète sucré. *Science* 106-148. 1947.
21. — CAMPBELL J. et BEST C. H. Production of diabetes in dogs by anterior pituitary extracts. *Lancet* I. 1444-45. 1938.
22. — CAMPBELL J. et BEST C. H. Prolonged diabetes after the administration of extracts of the anterior pituitary gland. *Am. J. Physiol.* 123. 1938.
23. — CERES A. F. Diabete a e ipoofisi anteriori. Recenti progresso in medicina 4/4. 274-306. 1948.
24. — CHABANIER H., PUECH P., LOBO-ONELL C et LELU E. Hypophyse et diabète (à propos de l'ablation d'une hypophyse normale dans un cas de diabète grave). *Presse med.* 986-989. 1936.
25. — COLLIP. Diabétogenic thyrotropic, adrenotropic and parathyrotropic factors of the pituitary. *J. A. M. A.* 104. 807-816. 1935.
26. — COLWELL. Relation de l'hypophyse et du diabète sucré. *Medicine.* 6. 1. 1927.
27. — CONN L. L. et LAWRENCE-LOUIS. Stimulation effects of diabétogenic extract on pancreatic islet cell function in human organic hyperinsulinism. *J. A. M. A.* 124/12. 802. 1944.
28. — COREY, BRITTON et KLINE. Glycogen levels in the isolated liver perfused with cortico-adrenal extract, insulin and other preparations. *Am. J. Physiol.* 131. 783-89. 1941.

29. — CORI. Effets des extraits antéhypophysaires et de l'insuline sur la réaction de l'hexokinase. *J. Biol. Chem.* 160. 633. 1945.
30. — CUSHING H. An adress on acromegaly from a surgical standpoint. *Brit. med. J.* 2. 1-9. 1927.
31. — CUSHING H. Basophils adenomas of pituitary body and their clinical manifestations. *John. Hopkins hosp. Bul.* 50. 137-196. Marc 1932.
32. — DAVIDOFF et CUSHING H. Studies in acromegaly : disturbance of carbohydrate metabolism. *Arch. Int. med.* 39. 751. 1927.
33. — DOHAN F. C. et LUKENS F. D. W. Persistent diabetes following the injection of anterior pituitary extract. *Am. J. Physiol.* 125. 188-195. 1939.
34. — DOHAN F. C. et LUKENS F. D. W. The effect of thyroïdectomy upon pancreatic diabetes in the cat. *Ibid.* 122. 367. 1938.
35. — DOHAN F. C. et LUKENS F. D. W. Antihormon effects in pancreatic diabetes. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 42. 167. 1939.
36. — de DUVE C. et SUTHERLAND E. W. L'impureté hyperglycémiant de l'insuline. *J. Physiol.* 40/1. Fasc. 2. 170-171. 1948.
37. — EVANS H. M. Récents progrès de nos connaissances sur les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse. *J. Physiol.* 39/2. 121-136.
38. — EVANS H. M. Les hormones de l'hypophyse antérieure. *Surg.* 32/8. 472-478. 1946.
39. — EVANS H. M. Progrès récents de nos connaissances sur les hormones de l'hypophyse antérieure. *Science in progress* 10. 315-339. 1947.
40. — EVANS H. M. Growth hormon of the anterior lobe of the pituitary gland. In glandular physiology and therapy. P. 19. *Am. med. Ass.* 1942.
41. — EVANS H. M., MEYER SIMPSON M. E. et REICHERT. Disturbance of carbohydrate metabolism in normal dogs injected with hypophyseal growth hormone. *Proc. Soc. Expert. Biol. and Med.* 29-85 7. 1932.
42. — FELMAN F., ROBERTS J. B., FUSSELMAN S. et LIPETZ B. Diabète et hypopituitarisme. *Arch. in med.* 79. 322. Mars 1947.
43. — FOGLIA F. G. et MAZZOCCO P. Action de l'extrait antéhypophysaire sur la graisse hépatique et musculaire. *C. R. soc. Biol.* 127-150. 1938.
44. — FOGLIA F. G. et POTICH. Dieta previa y tolerancia à la glucosa del perro hypofisoprivo. *Rev. Soc. Argent. Biol.* 17. 289. 1941.
45. — FRAENKEL-CONRAT. The chemistry of the hormones. *Ann. rev. biochem.* 12. 273. 1943.
46. — FRAENKEL-CONRAT H. et FRAENKEL-CONRAT J. F. Pituitary control of blood insulin level. *Federation Proc.* 3/1. 57. 1944.
47. — FRAENKEL-CONRAT H., FRAENKEL-CONRAT J. F. et EVANS H. M. Effect of purified pituitary preparation on the non protein nitrogen constituents of blood. *Am. J. Physiol.* 137. 200. 1942.
48. — FRAENKEL-CONRAT H., SIMPSON M. E. et EVANS H. M. Effect of hypophysectomy and of purified pituitary hormones on the liver arginase activity of rats. *Ibid.* 138. 439. 1943.
49. — GIORDANO A. Azione della follicolina dell' associazione follicolina-insulina sulla curva glicemica di soggetti diabetici. *Studi Focolta pedica Senese* 15/3-4. 267. 283. 1947.

50. - GOLDBERG et LISSER. Acromegaly. A consideration of its cause and treatment. Report of four cases with autopsies. *J. Clin. Endoc.* 2, 477. 1942.
51. - GRAFE et TROPP. *Hand buch d. Inn. Med.* 6 11. 513. 1944.
52. - GRIFFITH S. M. et YOUNG F. C. Does the hypophysis secrete a pancreatropic hormon?. *Nature*. 146. 266. 1940.
53. - GUENIOT M. Physiologie de l'antéhypophyse. *Sem. Hop. Paris*. 18. 824-835. 6 mars 1950.
54. - HEDON L. et LOUBATIÈRES A. Le diabète expérimental de Young et le rôle de l'hypophyse dans la pathogénie du diabète sucré. *Biol. Med.* 33/3-4. 49 — III. Mars-avril 1942.
55. - HAM et HAIST. Histological study of trophic effects of diabetogenic anterior pituitary extracts and their relation to the pathogenesis of diabetes. *Am. J. Path.* 17. 787. 1941.
56. - HARRISON et LONG C. N. H. Effects of anterior pituitary extracts in the fasted rat. *Endoc.* 26. 971. 1940.
57. - HOUCHIN. Influence of anterior pituitary extracts on proteins of liver. *Endoc.* 25. 759. 1939.
58. - HOUSSAY B. A. The hypophysis and carbohydrate metabolism. *New Engl. J. med.* 214. 971. 1936.
59. - HOUSSAY B. A. Diabetes as a disturbance of endocrine regulation. *Am. J. med. Sc.* 193. 581. 1937.
60. - HOUSSAY B. A. Advancement of knowledge of the role of the hypophysis in carbohydrate metabolism during the last 25 years. *Endoc.* 30. 884. 1942.
61. - HOUSSAY B. A. History of hypophyseal diabetes. In essays in biology. P. 141. Berkeley 1943. University of Californie.
62. - HOUSSAY B. A. La acción diabetogena de la hypophysis. Thèse Buenos-Aires. 1945. 144 p.
63. - HOUSSAY B. A. et BIASOTTI. Hypophysis, carbohydrate metabolism and diabetes. *Endoc.* 15. 511. 1931.
64. - HOUSSAY B. A. et BIASOTTI. Acción diabétogène des extraits antéhypophysaires. Com. 16^e Congrès internat. *Physiol.* Zurich 1938.
65. - HOUSSAY B. A. et BIASOTTI. Hypophysectomie et diabète pancréatique chez le crapaud. *Soc. Biol. C. R.* 104. 407. 1930.
66. - HOUSSAY B. A. et BIASOTTI. Hypophysectomie et diabète pancréatique. *Arch. inter. Pharmac. et therap.* 38. 250. 1930.
67. - HOUSSAY B. A. et BIASOTTI. Hypophysektomie und pankréas diabetes bei der Kröte. *Pflüger's Arch. F. d. ges. Physiol.* 227-239. 1931.
68. - HOUSSAY B. A. et BIASOTTI. Sur la substance hypophysaire augmentant le diabète pancréatique *C. R. Soc. Biol.* 107. 733. 1931.
69. - HOUSSAY B. A., BIASOTTI et DAMBROSI. Glycogène et hypophyse.
70. - HOUSSAY B. A., BIASOTTI et RIETTI. Action diabetogène de l'extrait antéhypophysaire. *Ibid.* III. 479. 1932.
71. - HOUSSAY B. A. et FOGLIA V. G. La diabetes metahypofisaria. *Rev. Soc. Argent. Biol.* 20. 247-259. 1944.
72. - HOUSSAY B. A. et Potick D. Antagonisme entre l'hypophyse et l'insuline chez les crapauds. *Soc. biol.* 101. 940-942. 1929.
73. - HUTTON J. H. Hypertension and diabetes. Their treatment by radiotherapy. *Am. J. Roent.* 35. 813-817. 1936.

74. — INGLE D. J. Metabolic function of the endocrine system. *Am. Rev. Physiol.* 7. 527. 1945.
75. — JENSEN H. et GRATTAN J. F. Identity of glycotropic (anti-insulin) substance of anterior pituitary gland. *Am. J. Of. Physiol.* 128. 270. 1940.
76. — JENSEN H., GRATTAN J. F. et HART J. F. Study on the specificity of the anti insulin effect. *Endoc.* 30. 203. 1942.
77. — JULIAN O. C., CLARK D. E., VAN PROHASKA J., VERMEULEN C. et DRAGSTEDT L. R. The antagonistic effect of lipocaeic and the anterior pituitary on fat metabolism. *Am. J. Physiol.* 138. 264-68, 1942.
78. — KEPINOV K. Système glycogénolytique hormonal. Sur le mécanisme de l'action glycogénolytique de l'adrénaline et le rôle de l'hormone hypophysaire dans ce mécanisme. *C. R. Soc. Biol.* 126. 1.084. 1937.
79. — KEPINOV K. Le rôle de l'adrénaline, de l'hormone glycogénotrope et de l'insuline dans le mécanisme de la glycogénolyse hépatique. *Presse med.* 85-86. 1062. 1941.
80. — KOTTE J. H., VONDERAHE A. R. The Houssay phenomen in man. Report of a case of diabetes mellitus infarct of the anterior lobe of the pituitary body and terminal hypoglycemia. *J. A. M. A.* 114. 950-953. 1940.
81. — KINSELL L. W., MICHAELS G. D., LI C. H. et LARSEN W. E. Etudes sur la croissance anormale (acromégalie et gigantisme). *J. Clin. Endoc.* 12. 1013-1036. Décembre 1948.
82. — KLOTZ H. P. ET LAURENT F. Notes préliminaires sur le traitement de certains diabètes par la testotérone. *Soc. Endoc.* 26 janvier 1950.
83. — LABBE M., ESCALIER A. et DREYFUS G. Acromégalie et diabète. *An. Med.* 29. 222-245. 1931.
84. — LAMOTTE-BARILLON S. Le système hormonal de la glycogénolyse hépatique. Technique d'exploration biologique. *Annales endoc.* 3. 96-105. 1942.
85. — LAMOTTE-BARILLON S. Polycorie glycogénique et hormone hypophysaire glycogénotrope. Thèse Paris 1940. E. Le François édit.
86. — LAWRENCE R. D. et Mac CANCE R. A. Diabetes mellitus and insipidus associated in one case. *Lancet.* I. 76-77. 1933.
87. — LEE et FREENAM. Liver growth in rats treated with anterior pituitary growth hormone. *Endoc.* 26. 493. 1940.
88. — LI C. H. The biochemistry pituitary growth hormone. Recent progress in hormone research Proc. of the Laurentian Hormone Conférence Vol. III. *Academic Presse inc.* Publ. N. Y.
89. — LI C. H. et EVANS H. M. L'isolement de l'hormone de croissance pituitaire *Science.* 2566/99. 183-184. 3 mars 1944.
90. — LI C. H. et EVANS H. M. Monography on hormon. conférence. *Am. Ass. for the advancement of science* 1945.
91. — LI C. H., EVANS H. M. et SIMPSON M. E. La cortico-stimuline. *J. Biol. Chem.* 149. 413. 1943.
92. — LI C. H., EVANS H. M. et SIMPSON M. E. Isolement et propriété de l'hormone de croissance hypophysaire. *Ibid.* 159. 353-366. 1945.
93. — LI C. H., GESCHWIND I. et EVANS H. M. Les effets de l'hormone de croissance sur le taux de phosphore inorganique dans le plasma. *Endoc.* 1. 67-71. 1949.

94. — LI C. H., SIMPSON M. E. et EVANS H. M. Influence des hormones de croissance et adrenocorticotrophiques sur la composition somatique des rats hypophysectomisés. *Ibid.* 61-71.
95. — LICHTWITZ A., LAMOTTE-BARRILLON S., DELAVILLE M. et PANTALEON J. Etude physiologique du rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des hydrates de carbone ; *Sem. Hop. Paris.* 48. 1546-54. 26 juin 1948.
96. — LONG C. N. Metabolic functions of the endocrine glands. *Am. Rev. Physiol.* 4. 465. 1942.
97. — LONG C. N. A discussion of the mechanism of action of adrenal cortical hormones on carbohydrate and protéin metabolism. *Endoc.* 30. 780. 1942.
98. — LOUBATIÈRES A. Le rôle de l'insuline dans le processus de glycogénéformation hépatique provoquée par l'administration d'extrait total de lobe antérieur d'hypophyse. 17^e Congrès Internat. de physiol. Oxford 21-25 juillet 1947.
99. — LOUBATIÈRES A. Le diabète hypophysaire. Les faits expérimentaux sur lesquels repose la notion de l'intervention du lobe antérieur de l'hypophyse dans le métabolisme des glucides. *Soc. Sc. med. et Biol. Montpellier.* 281-301. 1939.
100. — LOUBATIÈRES A. Diabète sucré permanent consécutif à des injections chez le chien normal d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse. 13^e réunion ass. *Physiol.* Marseille mai-juin 1939.
101. — LOUBATIÈRES A. Action glycogénomatrice sur le foie de l'extrait total du lobe antérieur d'hypophyse. Analyse de son mécanisme d'action chez le chien. *C. R. Acad. Sc.* 216. 691. 1943.
102. — LOUBATIÈRES A. Acquisitions récentes dans le domaine du contrôle du métabolisme glucidique par le lobe antérieur de l'hypophyse. *Ann. nutrit. Alim.* 1. 571-604. 1947.
103. — LUKENS F. D. W. et DOHAN F. C. Pituitary diabetes in the cat : recovery following insulin or dietary treatment. *Endoc.* 30/2. 175-202. 1942.
104. — LUKENS F. D. W., FLIPPIN H. F. et THIGPEN F. M. Adrenal cortical adenoma with absence of the opposite adrenal. Report of a case with operation and autopsy. *Am. J. Med. Sc.* 193. 812-820. 1937.
105. — LYALL A. et INNES J. A. Diabetes mellitus and the pituitary gland ; a case of diabetes with intercurrent pituitary lesion and concomitant improvement of diabetes. *Lancet.* 1. 318. 1935.
106. — MARCUS et GLOTZER. Estrogens in diabetes. *New-York State J. Med.* 48/13. 1461-64. 1948.
107. — MARKS et YOUNG F. C. The hypophysis and pancreatic insulin. *Lancet.* 1. 493. 1940.
108. — MARKS et YOUNG F. C. The influence of anterior pituitary extracts injected either with or without insulin, on the glycogen contained in the livers of fasting young rabbits. *J. Physiol.* 93. 61. 1938.
109. — MARKS et YOUNG F. C. Observations on metabolism of dogs made permanently diabetic by treatment with anterior pituitary extracts. *J. Endoc.* 1. 470-510. 1939.
110. — MARTIN P. Chirurgie de l'hypophyse. *J. Internat. de chirurgie* 4. 255-313. Juillet-août 1949.
111. — MARX, ANDERSON, FONG et EVANS H. M. Effect of growth hormone on glycosuria of fed partially depancreatized rats. *Proc. Soc. expert. biol. and med.* 53. 38. 1943.

112. — MARX, SIMPSON M. E. et EVANS H. M. Bioassay of the growth hormone of the anterior pituitary.
113. — MARX, SIMPSON M. E., LI C. H. et EVANS H. M. Antagonism of pituitary adrenocorticotrophic hormone to growth hormone in hypophysectomized rats. *Endoc.* 33. 102. 1943.
114. — MARX, SIMPSON M. E., REINHARDT et EVANS H. M. Response to growth hormone of hypophysectomized rats when restricted to food intake of controls. *Am. J. Physiol.* 135. 614. 1942.
115. — MASON et SPRAGUE. Isolation of 17-hydroxycorticosterone from the urine in a case of Cushing's syndrome associated with severe diabetes mellitus. *J. Biol. Chem.* 175/1. 451. 56. 1948.
116. — MATTAR E., GIANNELLA R., LICIO M. de ASSIS., de OLIVEIRA H. L. et DE ULHAO CINTRA A. B. Etude sur le métabolisme hydrocarboné dans l'acromégalie et dans le gigantisme hypophysaire. *Revista Paulista de Medicina.* 34/6. 395-404. Juin 1949.
117. — MIRSKY. The influence of the anterior pituitary gland on protein-metabolism. *Endoc.* 25-52. 1939.
118. — MOHNIKE. Der diabetes von Cushing typ und sein syndromwandel. *Deutsches arch. f. Klin. med.* 195/2. 192-216. 1948.
119. — MORTON J. H. et Mac GAVACK T. H. The influence of ovarian activity and administered estrogens upon diabetes mellitus. *Ann. Int. med.* 25/1. 154-160. 1946.
120. — MUKERJI B. et GUHA R. G. The effect of anterior pituitary extracts and choline on the liver fat of rabbits. *Indian J. Med.* 26-295-302. 1938.
121. — NEUFELD, SOOGAN et STEWARD. The effect of pituitary preparation on the total body glycogen water, nitrogen and fat of mice. *Endoc.* 27. 132. 1940.
122. — REID E., SMITH R. H. et YOUNG F. G. The hexokinase inhibiting activity of diabetogenic pituitary extracts. *Biochem. J.* 42. 19. 1948.
123. — REID E. et YOUNG F. G. Fractionation of diabetogenic pituitary extracts. *Biochem. J.* 42/4. 1948.
124. — RICHARDSON. The influence of diabetogenic anterior pituitary extracts on the islets of Langerhans dogs. *Proc. Roy. Soc.* 128. 153-169. 1940.
125. — RICHARDSON et YOUNG F. G. Pancreatropic action of anterior pituitary extracts. *J. Physiol.* 91. 352. 1937.
126. — RIDDLE. Studies on carbohydrate and fat metabolism. Canergie institution of washington. Publ. 1947.
127. — ROCCA Fr. Le diabète de l'âge critique, son traitement par la folliculine. *Ann. Endoc.* 6/4-5. 195-211. 1945.
128. — de ROBERTIS. Cytologie du foie dans le diabète pancréatique et hypophysaire. *C. R. Soc. Biol.* 127-158. 1938.
129. — ROUSSY G. et MOSINGER. Traité de neuro-endocrinologie. Masson et C^o ed. 1946.
130. — RUSSELL J. A. The anterior pituitary in the carbohydrate metabolism of the eviscerated rat. *Am. J. Physiol.* 136. 95. 1942.
131. — RUSSEL J. A. The relationship of the anterior pituitary to the thyroid and the adrenal cortex in the control of carbohydrate metabolism. In essays in biology. P. 305. Berkeley ; university of California Press. 1944.
132. — RUSSELL J. A. The relation of anterior pituitary to carbohydrate metabolism. *Physiol. Rev.* 18. 1. 1938.

133. — RUSSELL J. A. et BENNET. Maintenance of carbohydrate levels in fasted hypophysectomized rats with anterior pituitary extracts. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 34. 406. 1936.
134. — RUSSELL J. A. et CAPIELLO. The effects of pituitary growth hormone on the metabolism of administered amino acids in nephrectomized rats. *Endoc* 44. 333-344. 1949.
135. — SALMON A. Quelques remarques sur la disposition du diabète hypophysaire au cours des accès fébriles. *Presse med.* 1. 1033-36. 1939.
136. — SMITH. Relationship of anterior lobe of the hypophysis to other endocrine glands. In *glandular physiology and therapy* P. 3 Chicago. *Am. med. Ass.* 1947.
137. — SOSKIN S., LEVINE et LEHMAN. Influence of the hypophysis on carbohydrate metabolism. *Am. J. Physiol.* 127. 463. 1939.
138. — SUTHERLAND E. W. et de DUVE C. Origine et distribution of the hyperglycemic glycogenolytic factor of the pancreas. *J. Biol. Chem.* 175/2. 663-74. 1948.
139. — SWANN. The pituitary adreno cortical relationship. *Physiol. Rev.* 20. 493. 1940.
140. — SZEGO C. et WHITE A. Hormone de croissance et métabolisme à jeun. 2. 150. 167. Février 1949.
141. — ULRICH. Insuline dans le diabète acromégalique. *Arch. int. med.* 43. 185. 1929.
142. — UMBER. Die Stoffwechselkrankheiten. Mündhen. 59. 1925.
143. — VANDENBROECK J. et FERIN J. Influence de l'insuffisance hypophysaire sur le cours du diabète pancréatique ; une observation humaine. Les effets de la gonadotrophine sérique, d'origine équine chez la femme. *An. Endoc.* 8/4. 366-69. Juin 1947.
144. — VERMUND. H. The relation of hypophysis to carbohydrate and basal metabolism. *Acta med. Scand.* 131/6. 515-546. 1948.
145. — VITEZ KOLTA E. L'effet des hormones sexuelles sur le diabète sucré. *Orvosi hetilap suppl. Orvostud Kozl.* 3/20. 630-631. Octobre 1942.
146. — WAUGH J. M., DIXON C. F., CLAGETT O. T., BOLIMAN J. I., SPRAGUE R. G. et COMFORT M. W. Total pancreatectomy : symposium presenting four successful cases and report on metabolic observation. *Proc. ... Mayo clinic* 21. 25-46. 1946.
147. — WILDER. Clinical diabetes mellitus and hyperinsulinism. Philadelphia. W. B. Saunders. et Co. 1940.
148. — YATER. Acromégalie et diabète. *Arch. int. med.* 41. 883. 1928.
149. — YOUNG F. G. Glycogen and the metabolism of carbohydrate. *Lancet.* 2. 237-297. 1936.
150. — YOUNG F. G. Permanent experimental diabetes produced by pituitary (anterior lobe) injections. *Lancet.* 2. 372-74. 1937.
151. — YOUNG F. G. Experimental investigations on the relationship of the anterior hypophysis to diabetes mellitus. *Proc. Roy. Soc. Med.* 31. 1305-1316. 1938.
152. — YOUNG F. G. Studies on fractionation of diabetogenic extracts of anterior pituitary glands. *Bioch. J.* 32/3. 524-533. 1938.
153. — YOUNG F. G. Diabetogenic action of crude anterior pituitary extracts. *Ibid.* 32/3. 513-523. 1938.
154. — YOUNG F. G. Identity and mechanism of action of glycotropic (anti-insulin) substance of anterior pituitary gland. *Ibid.* 32/9. 1521-1539. 1938.

155. — YOUNG F. G. Anterior pituitary fractions and carbohydrate metabolism. The preparation and properties of diabetogenic extracts, *J. Endoc.* 1. 339-55. 1939.
156. — YOUNG F. G. The relation of the anterior pituitary gland to carbohydrate metabolism, *British. med. J.* 2. 393. 1939.
157. — YOUNG F. G. Growth and diabetogenic action of anterior pituitary preparation, *Brit. Med. J.* 2. 897. 1941.
158. — YOUNG F. G. Growth and the diabetogenic action of anterior pituitary preparations. Growth and experimental insulin-sensitive diabetes. *Ibid.* 2. 715-718. 1944.
159. — YOUNG F. G. Metabolic functions of the endocrine system. *Ann. Rev. Physiol.* 6. 427. 1944.
160. — YOUNG F. G. Growth and diabetes in normal animals treated with pituitary (anterior lobe) diabetogenic extract. *Biochem. J.* 39. 515. 1945.
161. — YOUNG F. G. Metabolism in experimental diabetes mellitus. *Lancet* 955-961. 18 décembre 1948.
162. — ZONDEK H. et KAATZ A. Diabète hypophysaire. *Presse med.* 2. 1835-1838. 1938.

CHAPITRE III

DIABÈTE CORTICO-SURRÉNAL

L'intervention de la cortico-surrénale dans le métabolisme hydro-carboné a été soupçonnée dès le début du siècle. En 1909, en effet, PORGES attirait l'attention sur l'hypoglycémie de la maladie d'Addison, à l'aide de deux observations originales. Dans le domaine expérimental, les premières constatations précises sont celles de MARAÑON, et surtout celles de BRITTON et SILVETTE (1932). Ces derniers ont constaté des modifications importantes des hydrates de carbone et du glycogène hépatique dans les hypo et les hyper-fonctionnements surrénaux ; ils leur ont même accordé une telle importance qu'ils expliquaient tous les syndromes surrénaux par les dysfonctionnements glucidiques. En fait, tous les travaux resteront sans écho jusqu'à l'isolement et jusqu'à la synthèse des stéroïdes de la surrénale et de l'hormone hypophysaire corticotrope. Dès ce moment, il a été possible d'étudier de façon plus exacte les propriétés biologiques et les qualités thérapeutiques de chacune d'elles, aussi nos connaissances en ce domaine se sont-elles précisées. Avant d'aborder l'étude des diabètes cortico-surrénaux, expérimentaux et humains, un rappel physiologique succinct des hormones surrénales s'impose. Nous nous attacherons plus longuement à l'étude de celles qui interviennent dans le métabolisme des sucres.

I. — LES HORMONES CORTICO-SURRÉNALES RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Vingt-huit stéroïdes surrénaux sont actuellement connus et isolés chimiquement. Ils se groupent en trois types d'hormones.

1° L'hormone du sel et de l'eau.

Elle assure l'équilibre hydro-minéral et maintient en vie l'animal surrénalectomisé. Elle est représentée par l'*acétate de désoxycorticostérone*

dont la synthèse a été réalisée pour la première fois en 1937 par REICHSTEIN. Seule parmi les hormones surrénales elle ne serait pas sous la dépendance de l'hypophyse.

2° Le groupe des stéroïdes androgènes.

Ils ont une *action sexuelle virilisante* et jouent un rôle dans le métabolisme de l'azote en favorisant la *synthèse des protéines* et la *croissance des tissus* : ALBRIGHT l'appelle *horme N* ; les stéroïdes androgènes s'éliminent dans les urines sous formes de corps appelés *17-cétostéroïdes*, qui ont ce caractère commun d'avoir un radical $C = O$ lié au carbone 17. L'hypophyse stimule la formation des hormones androgènes, pour certains auteurs par l'intermédiaire de l'hormone corticotrope, pour d'autres, avec ALBRIGHT, par l'hormone hypophysaire de lutéinisation.

3° Le groupe des stéroïdes du groupe II.

Sous ce terme on englobe tous les stéroïdes oxydes en CII. *Ils régissent le métabolisme des sucres*, et aussi par voie de conséquence *celui de l'azote*. Ces hormones dites *glycoprotéiques* (LICHTWITZ) ou *hormones S du sucre* (ALBRIGHT) ou *II-oxystéroïdes* ou *glucostéroïdes*, ont encore bien d'autres actions sans rapport direct avec le métabolisme des hydrates de carbone.

Leur étude nous retiendra quelques instants. Les principaux stéroïdes du groupe II sont :

— *La corticostérone* (*compound B* de KENDALL) ; elle porte en II un groupement alcool secondaire.

— *La II-déhydrocorticostérone* (*compound A*) ; elle porte en II une fonction cétone.

— *La 17-hydroxycorticostérone* (*compound F*), se différencie de la corticostérone par une fonction O H en C 17.

— *La 17-hydroxy-II-déhydro-cortico-stérone* ou *cortisone* (*compound E* de KENDALL), se différencie de la II-déhydrocorticostérone par une fonction O H en C 17.

— *La 17-ascorbic-corticostérone* (LOWENSTEIN et ZWEMER), la plus récemment isolée, est une corticostérone avec une chaîne latérale en C 17.

Ces différents stéroïdes ne réagissent pas qualitativement et quantitativement surtout, de la même manière. Mais leur principale action connue sur le métabolisme du sucre en fait un groupe suffisamment homogène pour qu'on ne les dissocie pas dans leur étude métabolique. De plus, les quatre hormones principales du groupe II sont stimulées par l'hypophyse et toutes secrétées sous l'influence de l'hormone hypophysaire corticotrope.

4° L'A. C. T. H. ou cortico-stimuline.

Elle a été isolée des autres hormones hypophysaires, en 1946, par EVANS et SIMPSON ; l'A.C.T.H. n'est pas une association de plusieurs hormones, *elle n'a pas par elle-même d'action métabolique*, mais *agit exclusivement par l'intermédiaire du cortex surrénal* ; elle contrôle très étroitement et stimule la sécrétion des II-oxystéroïdes, à un moindre degré celle des autres stéroïdes surrénaux.

La fonction principale des stéroïdes du groupe II et de l'A.C.T.H. est une *fonction de néoglycogénogénèse*, c'est-à-dire de *synthèse des hydrates de carbone avec d'autres carburants que le glucose* : en effet, sans néoglycogénogénèse nous ne pourrions jeûner pendant plus de dix heures, sans courir un danger mortel. SOSKIN en calculant les réserves de glycogène hépatique et musculaire, et la quantité de sucre dissous dans les liquides de l'organisme trouve un total de 370 grs de sucre, c'est-à-dire 1.171 calories en puissance, c'est-à-dire la moitié de ce qu'un individu brûle en 24 heures. Dès la douzième heure donc, en cas de jeûne, l'énergie des combustions internes doit être fournie par les protéines ou les graisses.

Cette fonction de néoglycogénogénèse touche à deux métabolismes, car le sucre nouveau est formé aux dépens des protéines. *A une fonction de synthèse du glucose (anabolisme) s'ajoute une fonction de destruction des protéines (catabolisme).*

II. — DIABÈTE CORTICO-SURRENAL EXPÉRIMENTAL

L'étude des différentes actions des hormones glycoprotéiques est difficile, car on ne dispose pas d'un produit de synthèse qu'on puisse utiliser couramment. La plupart des expériences ont dû être faites avec des extraits totaux impurs très coûteux et très difficiles à préparer. Ce n'est qu'à partir de 1944 qu'on a pu isoler successivement les quatre hormones principales du groupe II notamment l'hormone E de KENDALL, la plus active. Certains de ces corps ont été obtenus par synthèse (hormone E, en 1948, par KENDALL) mais leur fabrication industrielle se heurte encore à d'énormes difficultés techniques. Aussi les quantités d'hormones du groupe II mises à la disposition des expérimentateurs sont très limitées, c'est une des raisons pour laquelle les progrès dans la connaissance exacte de leur action sont lents. Il est moins difficile de se procurer de l'hormone hypophysaire corticotrope. L'étude de l'activité de cette hormone est toute récente, c'est seulement depuis un an et demi qu'on peut l'utiliser dans les laboratoires ; les recherches se sont révélées extrêmement fécondes et ont permis de découvrir de multiples fonctions de la cortico-surrénale ignorées jusque-là.

Tous les animaux ne se comportent pas de la même manière après injection de gluco-stéroïdes ou d'A.C.T.H. *Le rat* est l'animal le plus

utilisé pour ce genre d'expérimentation : le rat soumis à un régime bien équilibré présente une hyperglycémie transitoire avec glycosurie après injection de compound E (INGLE) ou d'A.C.T.H. (INGLE — WINTER — LI et EVANS) ; l'hyperglycémie cesse lorsqu'on arrête les injections. Il faut souligner qu'elle n'est pas constante ; lorsqu'il s'agit d'implants plus lentement résorbés que les injections, la glycosurie n'existe pas. *Le rat sensibilisé par une pancréatectomie partielle peut devenir définitivement diabétique* (INGLE). Enfin, l'animal diabétique par pancréatectomie totale est beaucoup plus sensible et présente s'il était maintenu jusque-là en équilibre, un diabète excessivement grave (KENDALL). L'intervention des gluco-stéroïdes et de l'A.C.T.H. dans le métabolisme glucidique est donc certaine ; elle se heurte cependant à l'antagonisme du pancréas endocrine qui limite leur effet diabétogène et oriente les sucres vers leur forme de stockage. Le diabète cortico-surrénal expérimental présente donc quelques traits originaux.

a) Symptomatologie.

La polyurie, la polyphagie, la polydypsie sont les premiers symptômes à apparaître chez le rat. *L'amaigrissement n'est pas constant* ; on peut parfois observer un certain embonpoint chez les animaux traités. Par contre, l'amaigrissement se produit si l'animal traité est maintenu à jeûn. Le foie n'est jamais hypertrophié et tend plutôt à diminuer de volume. A la longue, avec des doses trop prolongées le rein peut s'altérer.

b) Syndrome humoral diabétique.

La glycémie s'élève après un temps de latence de quelques heures. La glycosurie varie considérablement suivant les moments de prélèvement, mais peu avec le régime alimentaire ; en particulier, l'excrétion des sucres n'est pas intensifiée avec un régime riche en hydrates de carbone ; elle disparaît quelques heures après l'arrêt du traitement ; l'acétonurie comme l'acidose sont inconstantes et manquent le plus souvent. Signalons enfin que la teneur des muscles en glycogène a été diversement appréciée : normale pour les uns (LONG, KATZIN et FRY), augmentée pour d'autres (BRITTON et SILVETTE).

c) Données métaboliques.

LE MÉTABOLISME LIPIDIQUE dans ses rapports avec les surrénales est encore très obscur : on n'a jamais signalé de chiffres très élevés de cholestérol ou de lipides totaux dans le sang circulant. Il semble cependant, que tous les 11-oxystéroïdes ne se comportent pas de la même manière : KENDALL et HEILMAN ont en effet montré que la cortisone réduit les ré-

serve lipidiques tandis que la II-déhydrocorticostérone entraîne au contraire un accroissement des graisses de réserve. Enfin, lorsqu'on injecte en même temps de l'acétate de désoxycorticostérone, il n'est pas rare d'observer une élévation importante du cholestérol sanguin.

LE MÉTABOLISME PROTIDIQUE ET AZOTÉ est mieux connu. Les II-oxystéroïdes ont pour fonction principale le catabolisme des protéines comme l'ont montré LONG, KATZIN et FRY — LUKENS — INGLE — THORN — EVANS et SIMPSON — WHITE et DOUGHERTY — ALBRIGHT, etc... Ce catabolisme est électif pour les protides hépatique et lymphatique ; les II-oxystéroïdes déterminent donc :

- Une *azoturie importante* proportionnelle à la quantité d'hormone injectée ;

— Une *augmentation des γ -globulines* dont le rôle est capital dans les processus d'immunité. Par voie de conséquence on observe une *élévation du taux des 17-cétostéroïdes et des II-oxystéroïdes* dans les urines, et une *baisse du nombre des lymphocytes* du sang ; la découverte d'une diminution très marquée du nombre des éosinophiles du sang est une constatation clinique, nous ne possédons aucun document expérimental qui en explique la pathogénie.

Le *métabolisme des substances minérales et des électrolytes* est peu influencé par les II-oxystéroïdes ; on note cependant dans les urines une *élévation temporaire du potassium, du chlore et du sodium*. Les II-oxystéroïdes *favorisent aussi la diurèse* en gênant la réabsorption tubulaire de l'eau en même temps que celle du sucre. Les modifications du sel et de l'eau sont encore plus précises si, au lieu de gluco-stéroïdes, sont injectés des extraits renfermant de l'acétate de désoxycorticostérone : ce n'est pas la place de discuter ici son action métabolique.

d) Explorations hépatiques.

L'hyperglycémie, la glycosurie, les dysfonctionnements métaboliques variés du diabète cortico-surrénal ne se produisent pas après hépa-tectomie (SELYE et DOSNE — REYNECKE). Le foie paraît donc le point d'attaque essentiel des II-oxystéroïdes. Cette notion capitale dans la genèse du diabète cortico-surrénal n'avait pas échappé aux premiers expérimentateurs puisque BRITTON et SILVETTE, dès 1939, ont pensé que le taux du glycogène hépatique pourrait servir de critère biologique pour apprécier l'activité des extraits cortico-surrénaux. Cette idée devait être mise à profit ultérieurement, comme nous le verrons, par de nombreux autres expérimentateurs.

— TENEUR EN GLYCOGÈNE : Le diabète cortico-surrénal s'accompagne toujours d'une *forte charge en glycogène dans le foie* ; le tableau suivant emprunté à LONG, KATZIN et FRY est très significatif :

Animaux	Conditions d'expérience	T. hormonal	Glycogène H. gr %	Glycogène M. Gr %
<i>Rats</i>	48h. de jeûne id.	0 extr. cortic.	0,23 1,64	0,507 0,536
<i>Souris</i>	Alimentation libre id.	0 extr. cortic.	2,84 9,20	0,435 1,014
<i>Souris</i>	Jeûne de 24 h	0 extr. cortic. corticostérone II-déhydro- corticostérone	0,35 2,99 1,89 2,28	0,228 0,223

Il met en valeur un certain nombre de faits importants :

— Les glucostéroïdes ont une *action beaucoup plus nette sur le foie que sur les muscles périphériques* ;

— Ils réalisent dans le foie une *charge glycogénique de quatre à huit fois supérieure* à la charge observée chez l'animal non traité placé dans les mêmes conditions expérimentales ;

— *Tous n'ont pas une action glycogéno-fixatrice hépatique identique* : chez la souris, la teneur en glycogène du foie n'est pas la même avec les extraits corticaux totaux, la corticostérone ou la II-déhydrocorticostérone ; pour VENNING, KAZMIN et BELL., la cortisone serait trois fois plus active que la II-déhydrocorticostérone ; le rat, par contre, serait également sensible aux divers stéroïdes (REINECKE et KENDALL) et à l'A.C.T.H. (GEMZELL) ;

— Enfin et c'est là une notion capitale, *le taux de glycogène hépatique pris isolément n'a pas de valeur* ; il n'est *significatif que par comparaison* avec le taux obtenu chez un animal témoin placé dans les mêmes conditions d'expérience mais sans injection de gluco-stéroïdes ou d'A.C.T.H.

Le traitement par les gluco-stéroïdes ou l'A.C.T.H. ne produit pas, à tous coups, nous l'avons vu, un diabète ; *la glycogénopexie hépatique est par contre constante*. Aussi, après BRITTON et SILVERTE, de nombreux auteurs ont cherché à apprécier le taux des oxystéroïdes urinaires en dosant le glycogène qui, après injection d'un extrait urinaire condensé, se fixe dans le foie d'un rat ou d'une souris surrénalectomisés (REINECKE et KENDALL, 1942 — DORFMAN, 1946 — VENNING, KAZMIN et BELL, 1946 — DOBRINER, 1946). Le test est rendu plus sensible en donnant aux animaux d'expérience un régime riche en viande (OLSEN), ou riche en glucose (VENNING) : avec un tel régime, le glycogène hépatique augmente peu chez l'animal surrénalectomisé ; il devient vite important chez le même animal, après injection d'extrait cortico-surrénal. Lorsque, pour des raisons variées, les gluco-stéroïdes sont diabétogènes, la surcharge

en glycogène du foie prend alors toute sa valeur : en effet *diabète hypophysaire et diabète cortico-surrénal sont les seuls à s'accompagner d'hyperglycémie hépatique.*

— *TENEUR EN LIPIDES : les gluco-stéroïdes interviennent certainement dans le métabolisme hépatique des graisses* : la surrénalectomie empêche l'accumulation des lipides dans le foie ; la stéatose consécutive aux injections d'extraits hypophysaires (MAC KAY et BARNES), de phloridzine ou de phosphore (VERZAR et LASZT) ne s'observent pas chez l'animal surrélanectomisé. Autre preuve : BARNES fait ingérer des acides gras marqués à des rats soumis au jeûne, les uns normaux, les autres surrénalectomisés ; il retrouve les acides gras dans le foie des animaux normaux et ne les retrouve pas dans celui des animaux surrélanectomisés.

Mais, à l'opposé, aucune expérience ne prouve avec certitude que l'hyperactivité cortico-surrénale entraîne une augmentation des graisses hépatiques : HARTMANN, BROWNELL et KNOUFF ont certes trouvé récemment, dans le foie de la souris albinos en état d'hyperfonctionnement cortico-surrénal, 6,2 % de lipides pendant la première semaine et 4 % après la deuxième semaine, alors que le foie de la souris albinos normale n'en renferme que 2 %. Mais pour obtenir l'hyperfonctionnement cortico-surrénal, HARTMANN et ses collaborateurs ont utilisé la technique de Mac KAY et Mac KAY, c'est-à-dire l'ablation sub-totale d'une ou des deux surrénales. Cette exérèse entraînerait en effet une hyper-activité du tissu cortico-surrénal restant. Cette technique est criticable car, il n'est pas certain que l'hyperactivité du tissu restant, suffise à compenser le tissu endocrine réséqué et à entraîner un syndrome hypersurrénalien. Aussi la légère surcharge graisseuse du foie qu'ils ont observé, reste-t-elle d'interprétation délicate et est-il difficile de la rattacher à un syndrome strictement hypersurrénalien.

Enfin plus récemment encore, BAKER, INGLE, LI et EVANS, ont consacré toute une étude aux modifications de la structure du foie avec l'A.C.T.H. Ils soumettent différents lots de rats à des régimes hyperglucidique, hyperlipidique, ou hyperprotidique. Dans chaque lot, la moitié des rats sont traités à l'A.C.T.H., les autres servent de témoins. Les auteurs ont, dans ces conditions, noté des lésions histologiques du foie, mais elles ne sont pas très différentes chez les animaux traités et chez les témoins. La stéatose est importante et diffuse avec les régimes hyperglucidique ou lipidique ; elle est nulle ou très légère et dans ce cas centro-lobulaire, avec un régime protidique ou normalement équilibré. Il semble cependant, qu'avec l'A.C.T.H., la stéatose soit plus importante ; après traitement par les stéroïdes surrénaux en effet, il n'a jamais été noté de stéatose hépatique ; on peut donc se demander si l'hormone hypophysaire utilisée était suffisamment purifiée et si elle ne renfermait pas, avec l'A.C.T.H., des extraits hypophysaires totaux.

Si les gluco-stéroïdes interviennent dans le métabolisme des graisses, ils semblent surtout utiles pour leur transport, et leur stockage dans les dépôts périphériques, mais n'interviennent pas, dans leur métabolisme ; c'est la raison qui explique l'absence de stéatose hépatique dans les syndromes expérimentaux d'hyperfonctionnement cortico-surrénal.

— **TENEUR EN PROTIDES.** L'injection d'extraits cortico-surrénaux entraîne une *diminution notable des protides du foie* ; selon WHITE et DOUGHERTY, les pertes protidiques seraient de l'ordre de 20 % environ, c'est-à-dire plus importantes que les pertes protidiques des muscles, mais moins que celles du tissu lymphoïde ; ces résultats ont été confirmés par BAKER, INGLE, LI et EVANS. *Le taux des acides aminés ne semble pas modifié* (KOEPE, HORN, GEMMILL et TUORN 1941). *L'arginase hépatique* selon FRAENKEL-CONRAT *est augmentée* ; l'arginase est un enzyme indispensable à la formation de l'urée à partir des hydrates de carbone.

e) Modalités évolutives.

Lorsque le diabète cortico-surrénal est créé chez le rat et la souris, plusieurs éventualités peuvent se rencontrer :

— *Si le traitement est interrompu*, l'état diabétique disparaît le rat reprend alors l'aspect et les caractères de l'animal normal. *Dans quelques cas cependant, le diabète créé peut être définitif* ; les gluco-stéroïdes, par l'hyperglycémie prolongée qu'ils ont entretenue, ont forcé les îlots de Langerhans ; effectivement, le diabète revêt alors tous les caractères du diabète par usure langerhansienne.

Lorsque le traitement est prolongé, et que l'état diabétique persiste, le diabète n'a pas en général un caractère de gravité suffisant pour imposer un traitement insulinaire : le rat peut donc vivre diabétique sans insuline, cependant il est très fragile et l'« agression », la plus bénigne en apparence, peut être l'origine d'une acidose grave. *Même avec l'insuline, le diabète cortico-surrénal reste difficile à contrôler et souvent il se révèle insulino-résistant.*

Le diabète cortico-surrénal du rat se présente donc avec des caractères humoraux et biologiques bien spéciaux qui, à défaut de critères plus objectifs et moins abstraits font son originalité : résumons-les schématiquement :

- *Diabète inconstamment acidotique mais insulino-résistant* ;
- *Important catabolisme protéique* se traduisant par l'azoturie, la chute des lymphocytes, l'élévation des γ - globulines ;
- *Surcharge glycogénique du foie sans surcharge lipidique* avec les gluco-stéroïdes, avec très discrète surcharge graisseuse avec l'A.C.T.H.

Au terme de cette étude, la néoglycogénogénèse à partir des protides apparaît comme la fonction majeure, absolument constante des II-oxystéroïdes. Pour avoir un effet diabétogène, il faut, semble-t-il, que les II-oxystéroïdes diminuent en même temps la combustion périphérique des hydrates de carbone. COLOWICK, CORI et SLEIN ont prouvé que la cortico-surrénale est susceptible de réduire l'activité de l'hexokinase de CORI ; elle a donc une fonction contra-insulinique. Chez les animaux sensibles aux agents hypoglycémians ou à pancréas fragile, cet effet déclenche

un état diabétique. *Le diabète cortico-surrénal suppose donc deux mécanismes différents : une action périphérique (LONG — RUSSEL — THORN, KOEPF et LEWIS) contra-insulinique qui gêne la combustion des sucres, une action hépatique (SOSKIN — INGLE — SELYE et REINECKE) qui livre à l'organisme des quantités anormalement élevées de sucre exogène et de sucre néoformé.*

III. DIABÈTE CORTICO-SURRÉNAL HUMAIN

L'existence d'un diabète cortico-surrénal expérimental paraît, de nos jours, certaine. Elle a pour base une argumentation physiologique et biologique absolument irréfutable. Il n'en est pas de même du diabète cortico-surrénal humain : suspecté depuis un demi-siècle environ, il est admis seulement lorsqu'il coexiste avec une tumeur du cortex surrénal. La participation du cortex surrénal dans le diabète sucré cryptogénétique reste encore du domaine de l'hypothèse. L'étude très récente des modifications métaboliques, observées chez l'homme, après administration de stéroïdes ou d'A.C.T.H. donne à ce problème un intérêt nouveau.

1^o ACTION CHEZ L'HOMME DES II-OXYSTÉROÏDES ET DE L'A.C.T.H.

Parmi les II-oxystéroïdes, ont été étudiés :

— Le composé F (FORSHAM et THORN) ;

— Le composé E (KENDALL — THORN) ;

Des extraits divers (ENGELL, SCHILLER et PENTZ).

En fait la plupart des études cliniques sont menées, depuis plus de deux ans, à l'aide de l'hormone hypophysaire corticotrope plus facile à se procurer (CONN — SAYERS et BURNS — FORSHAM et THORN — ELKINTON et HUNT — BICKEL et MACH, etc...).

Des expériences ont été faites d'une façon très systématique en interrogeant la plupart des métabolismes ainsi que la formule hématologique sous l'effet d'une dose unique de 25 mgs d'A.C.T.H. ou encore sous l'effet de doses progressives et répétées (MASON).

a) Symptomatologie.

Les injections sont en général bien tolérées. Elles provoquent à la fin d'un traitement prolongé l'apparition d'une *acnée* et d'une *légère augmentation de poids* ; la pression artérielle n'est pas modifiée, on ne note pas d'œdème.

b) Syndrome humoral glucidique.

Volontairement nous n'avons pas utilisé le terme de diabète dans l'entête de ce paragraphe ; ce serait donner une fausse idée de l'action humorale et métabolique de l'A.C.T.H. *En effet, à notre connaissance, jamais on n'a obtenu un véritable diabète avec de telles hormones ; les H-oxystéroïdes et l'A.C.T.H. interviennent cependant dans le métabolisme hydro-carboné : une hyperglycémie passagère, une glycosurie intermittente* sont notées de temps à autre par divers expérimentateurs (CONN, LOUIS et WHEELER — SAYERS et collaborateurs, etc...). Des faits analogues sont signalés par les auteurs qui ont traité « des rhumatismes inflammatoires » ou encore diverses maladies du collagène par le compound E ou cortisone et par l'A.C.T.H. : HENCH, KENDALL, SLOCUMB et POLLEY — BOLAND et HEADLEY — SPIES et STONE — MARKSON — MACH et collaborateurs, etc...). BOLAND a observé *l'aggravation très nette d'un diabète* après injection de cortisone : la dose utile d'insuline est passée de dix unités par jour à cinquante unités. GUY LAROCHE et TREMOLIERES en France ont également assisté à *l'élévation en flèche de la glycémie* après des doses considérables de cortine au cours d'un coma diabétique avec collapsus cardio-vasculaire.

Les surrénales et l'hormone corticotrope de l'hypophyse ont donc une action certaine sur le métabolisme des glucides ; mais cette action est presque toujours annihilée par l'insulino-sécrétion langheransienne. Si, *pour une raison quelconque et qui nous échappe en partie, l'organisme est sensibilisé, s'il a une sécrétion d'insuline insuffisante ou mal adaptée, l'effet diabéto-gène à ce moment-là devient patent.* Chez l'homme comme chez le rat, la cortico-surrénale n'est pas capable à elle seule de provoquer un diabète permanent, il lui faut en plus un terrain spécial d'insuffisance insulinaire.

c) Données métaboliques.

Elles ont été l'objet d'études très nombreuses que nous nous contenterons de résumer succinctement puisque les résultats de la plupart des expérimentateurs sont concordants :

— LE MÉTABOLISME LIPIDIQUE ne présente pas d'anomalie dans le sang circulant.

— LE MÉTABOLISME PROTIDIQUE ET AZOTÉ est par contre perturbé ; les protides sont, rappelons-le, les premières substances catabolisées par les surrénales : *la protidémie est presque toujours abaissée* d'environ 10 % ; les modifications électrophorétiques se font principalement dans le sens de *l'élévation de la γ -globuline*. L'excrétion de l'urée est ou peu modifiée ou légèrement accrue ; par contre *l'excrétion de l'acide urique est toujours très augmentée*. Le rapport acide urique-créatinine s'accroît de plus de 50 %. Les éosinophiles du sang subissent *une chute très marquée* (environ 75 %) ; la chute des lymphocytes est moins prononcée, enfin *le nombre des polynucléaires neutrophiles augmente. L'excrétion des 17-cétostéroïdes est*

légèrement augmentée ; celle des 11-oxystéroïdes est très importante. Le glutathion enfin est souvent abaissé.

Un tel catabolisme protidique est très caractéristique du fonctionnement surrénalien : THORN a choisi les deux modifications les plus constantes et les plus marquantes pour en faire un *test de la fonction surrénale* ; il compare la valeur de l'acide urique au chiffre relativement fixe de la créatinine urinaire pour établir un rapport, ce qui évite de tenir compte de la quantité d'urine émise. Toutes les fois qu'on observera une chute des éosinophiles et une augmentation du rapport acide urique-créatinine de plus de 50 %, on pourra conclure au bon fonctionnement de la surrénale qui a répondu à la stimulation hypophysaire.

— LE MÉTABOLISME DE L'EAU ET DES SUBSTANCES MINÉRALES est très peu perturbé ; le sens des modifications se produit comme chez le rat et la souris : *élévation du potassium urinaire* et diminution dans le plasma ; variation en sens contraire du *chlore* et du *sodium*.

d) Explorations hépatiques.

Les documents fournis dans la littérature sont réduits puisqu'ils ne comportent que 3 sujets explorés par FORSHAM et THORN ; trois fois le *taux de glycogène hépatique* s'est révélé en moyenne de 6,5 % à 8,7 % après A.C.T.H. BICKEL signale que les premières recherches qu'il a effectuées par ponction-biopsie hépatique confirment celles de FORSHAM et THORN ; dans aucun des cas ainsi explorés, *il n'a été rencontré de stéatose hépatique*. Signalons que, dès 1947, PABST, SHEPPARD et KUIZENGA avaient pensé que la charge en glycogène du foie pouvait être un test d'exploration fonctionnelle des surrénales.

L'action des 11-oxystéroïdes ou de l'A.C.T.H. chez l'homme est intéressante ; elle montre que *l'effet diabétogène est inconstant* et nécessite pour se produire une sensibilité particulière de l'individu, peut être plus marquée chez l'homme que chez le rat. Le *catabolisme protéique* est important, il se fait toujours aux dépens du même matériel protéique. L'action hépatique est identique et se traduit par une *importante néoglycogénogénèse*.

2° DIABÈTE HUMAIN CORTICO-SURRÉNAL

Depuis longtemps sont connus les troubles hydro-carbonés des tumeurs surrénales : selon LUKENS, FLIPPIN et THIGPEN (1937) la glycosurie existe dans 44 % des tumeurs surrénales ; dans de nombreuses sociétés savantes sont publiées des observations éparses de corticosurrénalome avec glycosurie et hyperglycémie, *mais les cas de diabète vrai sont rares*. En 1945, SEZARY et LENEGRE écrivaient « les faits sont encore trop imprécis pour donner droit de cité au diabète sucré surrénal ». De fait, en cette matière, un esprit critique s'impose : la coexistence d'un

TABLEAU III : DIABÈTE

		DIABÈTES CORTICO-SURRÉNAUX EXPÉRIMENTAUX (Rat)		
		DIABÈTE CORTICO-SURRÉNAL (pendant les injections d'extrait)		DIABÈTE MÉTA-CORTICO- SURRÉNAL (consécutif aux injections d'extrait)
		<i>Avant insulinothérapie</i>	<i>Après insulinothérapie</i>	
SYMPTOMATOLOGIE		Absence d'amaigrissement. Pas d'hépatomégalie.	Pas de changement	Il est
SYNDROME HUMORAL DIABÉTIQUE		Hyperglycémie ; légère glycosurie ; Polyurie. Pas de céto-acidose ; mais au moindre stress, acidose brutale.	Insulino-résistance relative	identique au diabète insulinoprivé
DONNÉES METABOLIQUES	<i>Lipides</i>	Normaux	Normaux	par
	<i>Protides et corps azotés</i>	Hyperazoturie. Hyperglobulinémie.	Pas de changement	pancréatectomie incomplète mais les
	<i>Divers</i>	Excrétion très accrue des 11-oxystéroïdes ; excrétion accrue des 17-cétostéroïdes. Kaliémie, natrémie Chlorémie : élevées.	Pas de changement	explorations tardives après
	<i>Charge glycogénique</i>	Très élevée. Prédominance périlobulaire.	Très élevée.	insulinothérapie sont les mêmes
	<i>Charge Lipidique</i>	Pas de stéatose.	Pas de changement	que les explorations précoces
EXPLORATION HÉPATIQUE	<i>Charge Protidique</i>	Protides diminués ; arginase élevée ; acides aminés normaux.		

Les résultats inscrits en *italique* représentent des données probables mais non certains.

CORTICO-SURRENAL

DIABÈTE CORTICO-SURRENAL HUMAIN

1 ^{er} Type :		2 ^e Type :
DIABÈTE CORTICO-SURRENAL Proprement dit		DIABÈTE POST-CORTICO SURRENAL
<i>Avant insulinothérapie</i>	<i>Après insulinothérapie</i>	
Obésisme, hypertension, Cushing. Hypertension-Néphrite. Troubles de la croissance, ostéoporose... Hyperglycémie. Glycosurie moindre. Acidose nulle. Décompensation brutale au moindre stress. Normaux Hyperprotidémie. Hyperglutathionémie. Hyperglobulinémie. Hyperazoturie. Hyperuricurie. Corticostéroïdes urinaires très élevés. 17-cétostéroïdes élevés. Leucocytose et éosinophilie. Hypokaliémie, hyperchlorémie et hypernatrémie. Très élevée Pas de stéatose	Pas de changement. Insulinothérapie non indispensable Insulino-résistance relative Normaux Pas de changement. Pas de changement. Très élevée Pas de changement.	Son existence n'est pas prouvée

laisse entrevoir l'action des hormones surrénales ou de l'A.C.T. H. chez l'homme.

état diabétique et d'une tumeur cortico-surrénale n'implique pas nécessairement une origine surrénale du diabète. En second lieu, l'action de la surrénalectomie dans certains cas oblige à quelques réserves : la surrénalectomie (HARTMANN et BROWNELL — LONG et LUKENS), comme la ligature des veines surrénales (FONTAINE, WEILL et MANDEL — TURCATTI, etc...) peuvent améliorer un diabète non surrénalien. A l'inverse, l'exérèse chirurgicale d'une tumeur surrénale peut ne pas influencer l'évolution d'un diabète authentiquement surrénalien ; c'est notamment la règle dans les diabètes anciens où agent contra-insulinique et hyperglycémie ont usé les îlots de Langherans : l'état diabétique initialement réversible devient définitif, même si le stimulus initial cesse d'exister.

Quelques observations gardent cependant une valeur quasi-expérimentale : coïncidence d'apparition du diabète et des symptômes surrénaux, évolution parallèle des deux ordres de symptômes, guérison spectaculaire par exérèse chirurgicale (SPRAGUE, PRIESTLEY et DOCKERTY — LERICHE — WALTERS, etc...). Dans de tels cas, il est bien difficile de ne pas admettre l'origine surrénalienne du diabète. Mais lorsqu'on cherche à isoler les éléments de diagnostic du diabète cortico-surrénal de l'homme, on est tout étonné de voir que les meilleurs arguments tirés de l'expérimentation animale et humaine, sont en clinique sans valeur : c'est que la différence est grande entre le diabète expérimental créé de toutes pièces et exploré pendant quelques jours seulement, et le diabète humain découvert souvent fortuitement et qui évolue peut-être depuis de longues années. Dans le premier cas l'organisme animal encore sous l'effet de l'« agression » hormonale exogène présente tout un ensemble de critères humoraux spécifiques qui s'estompent progressivement au fur et à mesure que vieillit l'agression. Or c'est le propre du diabète humain surrénalien lorsqu'il est décelé, d'être un « vieux diabète ». Essayons cependant de rassembler les manifestations cliniques et humorales qui peut être confèrent à ce diabète une signature étiologique.

a) Symptomatologie.

Les signes d'hyperfonctionnement cortico-surrénaux dominant en général la scène clinique ; *syndrome de virilisation*, exceptionnellement de féminisation, *obésité*, *hypertension*, *néphrite*, *syndromes Cushingoides*, *troubles de la croissance* chez l'enfant, *ostéoporose* chez l'adulte, etc... Quand ils existent, ils ont une valeur diagnostique de premier plan ; mais il faut bien savoir que les tumeurs du cortex peuvent évoluer sans aucune modification endocrinienne. Les explorations radiologiques complémentaires (pyélographie, pneumo-rein, aortographie, rétro-pneumo-péritoine, etc...) devront être mises en œuvre chaque fois qu'on suspectera un syndrome cortical. Mais si elles peuvent révéler une tumeur, que peuvent-elles pour déceler un stimulus ? *Le diabète n'a aucun caractère particulier* : c'est parfois, comme dans l'observation de SPRAGUE, le seul signe clinique et humoral par lequel s'extériorise la tumeur surrénale.

Le diabète est en général bénin et se réduit vite avec des doses minimales d'insuline.

b) Données métaboliques.

Il ne faut guère compter sur l'étude humorale pour mettre en évidence un hyperfonctionnement cortical et pas davantage sur des modifications inverses de celles qui caractérisent la maladie d'Addison. Il convient de *rechercher avec plus de soin les signes de catabolisme protéique* bien qu'ils soient moins évidents au fur et à mesure qu'on s'éloigne du début de l'affection : azoturie, excrétion d'acide urique, étude électrophorétique du sérum, etc...

Les explorations hormonales apportent par contre des données fondamentales pour le diagnostic de tumeur surrénale : excrétion exagérée d'androgène, d'œstrogène, de 17-cétostéroïdes, de 11-oxystéroïdes, etc... Mais il faut reconnaître que, en dehors des syndromes tumoraux, les dosages hormonaux sont bien décevants puisque dans des maladies où les stéroïdes ont une action indéniable, comme le rhumatisme, la goutte, l'acné, les lupus érythémateux, les maladies allergiques, etc... Ils ne sont d'aucun secours et n'ont souvent même aucune valeur d'orientation ; c'est aussi le cas des recherches effectuées dans le diabète sucré (PERERA, PINES, HAMILTON, VISLOCKY — CRUZ COKE).

c) Explorations hépatiques.

Elles sont susceptibles de fournir des renseignements importants car la ponction-biopsie du foie explore les grands métabolismes de l'économie. Dans une maladie d'Addison et dans un syndrome adrénogénital nous n'avons observé que des modifications histologiques du foie minimales : absence de stéatose, anisocaryose, surcharge glycogénique dans le second cas. Ces constatations sont en rapport avec les données expérimentales que nous avons amplement développées dans ce chapitre. L'étude histologique du foie peut donner à notre sens des renseignements très utiles pour le diagnostic, notamment dans les formes où n'existe pas de syndrome clinique ou humoral d'hyperfonctionnement cortico-surrénal ; nous les envisageons dans la deuxième partie de ce travail.

Les diabètes cortico-surrénaux expérimentaux du rat et de l'homme présentent tout un ensemble de caractères précis dont ils tirent leur originalité :

— *Le diabète est inconstant* et ne se produit que chez les sujets fragilisés contre les agressions hyperglycémiantes. Il est *benin, insulino-résistant* mais *susceptible de s'aggraver brutalement* ;

— *Il est accompagné de signes humoraux traduisant un important catabolisme protéique* (azoturie et uricurie augmentées, diminution des lymphocytes, élévation des γ -globulines) sans dysfonctionnement des lipides circulants ;

L'excrétion urinaire des hormones surrénales (17-cétostéroïdes et 11-oxystéroïdes) est très élevée.

L'étude du foie révèle une importante surcharge glycogénique, sans surcharge lipidique concomitante.

Si le diabète cortico-surrénal expérimental est facile à schématiser, il n'en est pas de même du diabète cortico-surrénal humain lorsqu'il ne s'accompagne d'aucun syndrome cortical clinique, tumoral, endocrinien ou radiologique.

L'action des 11-oxystéroïdes et de l'A.C.T.H., chez l'homme, montre que ce diabète peut exister ; nous pensons et nous verrons comment les explorations hépatiques permettent de le reconnaître.

BIBLIOGRAPHIE

1. - ALBRIGHT F. Cushing syndrome : its pathological physiology, its relationship to the adrenogenital syndrome and its connection with the problem of the reaction, of the body to injurious agents. (Alarm reaction of Selye). Harvey lectures series 38. 123-186. 1942-1943.
2. - ALBRIGHT F. Recent Progress hormone research. 1. 293-355. 1947.
3. - ALBRIGHT F. L'ostéoporose. *Ann. int. Med.* 27. 861-882. Décembre 1947.
4. - AWAPARA J., MARVIN H. N. et WELLS B. B. The quantitative relation between certain amino-acids and glycogenesis as influenced by adrenalectomy and adrenal replacement. *Endoc.* 44/4. 378.383. 1939.
5. - BAKER B. L., INGLE D. J. Inhibition de la croissance de l'os et de la moelle osseuse après traitement par l'adréno-corticotrophine (A. C. T. H.) *Endoc.* N° 6. 422-429. Décembre 1948.
6. - BAKER B. L., INGLE D. J., LI C. H. et EVANS H. M. The effect on liver structure of treatment with adrenocorticotrophine under varied dietary conditions. *Am. J. Anat.* 82/1. 75-103. 1948.
7. - BARNES R. H., MILLER E. S. et BURR G. O. Adrenals and fat absorption. *J. Biol. chem.* 140-241. 1941.
8. - BERNIER J. J. Physiologie des surrénales. *Sem. Hop. Paris.* N° 76. 3142-3149. 14 octobre 1949.
9. - BEST C. H. et TAYLOR. The adrenal cortex. In physiological basis of medical practice. 4^e ed. William and Wilkins. Baltimore 1945. P. 692-700.
10. - BICKEL G. Données récentes et applications thérapeutiques de l'A. C. T. H. *Journées endocriniennes de Toulouse.* Mai 1950.
11. - BOLAND E. W. et HEADLEY N. E. Cortisone et rhumatisme chronique. *J. A. M. A.* N° 5. 301-308; 1^{er} octobre 1949.
12. - BRICAIRE H. Un nouveau test d'insuffisance surrénale : l'épreuve à l'hormone adréno-corticotrope. *Presse med.* N° 15. P. 200. 5 mars 1949.

13. — BRITTON S. W. et SILVETTE. H. The adrenal cortex and carbohydrate metabolism. Cold Spring Harbor Symp. Quant. biol. 5. 357. 1937.
14. — BRITTON S.W. et SILVETTE H. A comparison of sodium chloride and carbohydrate changes in adrenal insufficiency and other experimental conditions. *Am. J. Physiol.* 118. 594. 1937.
15. — CAHILL G.F., GOERGE, MEYER, MELICOW et DARBY. Adrenal cortical tumors. The types of nonhormonal and hormonal tumors. *Surg. Gyn. and Obsl.* 74. 281. 1942.
16. — CONN J.W., LOUIS L.H. et JOHNSTON M.W. Metabolism of uric acid, glutathione and nitrogen and excretion of « II-oxysteroids » and 17-ketosteroids during induction of diabetes in man with pituitary adrenocorticotrophic hormone. *J. Labor. and clin. Med.* 34/2. 255-269. 1949.
17. — CONN J.W., LOUIS L.H., WHEELER C.E. et ARBOR A. Production of temporary diabetes mellitus in man with pituitary adrenocorticotrophic hormone ; relation to uric acid metabolism. *J. Labor. and. clin. Med.* 33 /6. 651-661. 1948.
18. — COREY E.L. et BRITTON S.W. Glycogen levels in the isolated liver perfused with cortico-adrenal extract, insulin, and other preparation. *Am. J. Physiol.* 131. 873. 1941.
19. — CRUZ COKE E. Considération sur le diabète d'origine pancréatique et sur le diabète d'origine hypophyso-surrénale. *Congrès thérapeutique* Bruxelles. 10 et 11 juin 1949. *Brux. Med.* 17 novembre 1949. P. 3.477.
20. — DOHAN F.C. et LUKENS F.D.W. Antihormone effects in pancreatic diabetes. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 42. 167. 1939.
21. — DORFMAN R.T. The bioassay of adrenal cortical steroids. *Ann. N. York Acad. S.C.* 50. 556-575. 1949.
22. — DOUGHERTY T.F. et WHRITE A. Influence of hormones on lymphoid tissue structure and fonction. The role of A.C.T.H. in the regulation of lymphocytes and other cellular elements of the blood. *Endoc.* 35. 1-14. juillet 1944.
23. — ELKINTON J.R., HUNT A.D., GODFREY L. Mac CRORY. WW. ROGERSON A.G. et STOKES J. Effets du traitement par l'hormone surrénalo-corticotrope (A.C.T.H.), *J.A.M.A.* N° 18. 1273-78. 31 décembre 1949.
24. — ENGEL F.L., SCHILLER S., PENTZ. Studies on the nature of protein catabolic response to adrenal cortical extract. *Endoc.* 44/5. 458-475. 1949.
25. — EVANS H.M. Effect of low pressure on the glycogen content of the rat. *Am. J. Physiol.* 110-273. 1934.
26. — EVANS H.M. The adrenal cortex and andogeneous carbohydrate formation. *Am. J. Physiol.* 114-297. 1936.
27. — EVANS H.M. Récents progrès dans notre connaissance sur les hormones hypophysaires antérieures. *Science in Progress.* 5. 330-337. 1947.
28. — FONTAINE, FRANK et STOLL. Chirurgie des surrénales. *J. Intern. Chirurg. Bruxelles.* N° 4. 321-419. Juillet-août 1949.
29. — FORSHAM P.E., THORN G.W., PRUNTY F.G. et HILLS C. Clinical studies with pituitary adrenocorticotropin. *J. clin. Endoc.* Vol. VIII. N° 1. 15-66. janvier 1948.
30. — FRAENKEL-CONRAT H. The chemistry of the hormones. *Ann. rev. bioch.* 12. 273. 1943.

31. - FRAENKEL-CONRAT H., et FRAENKEL-CONRAT J.F. Pituitary control of blood insulin level. *Federation Proc.* 3. N° 1. 57. 1944.
32. - GEMZELL C.A. The effect of corticotrophic hormone and oestrogen on liver glycogen content and phosphate metabolism in the adrenal cortex. *Acta endocrinologica* I/sup. 1. 75. 1948.
33. - GOLDZIEHER. Effects of interrenal function on fat metabolism and tissue respiration. *Endoc.* 18. 179. 1939.
34. - GRATTAN J.F. et JENSEN J. Effect of pituitary adrenocorticotrophic hormone and of various adrenal cortical principles on insulin hypoglycemia and liver glycogen. *J. Biol. Chem.* 135. 511. 1940.
35. - GRATTAN J.F., JENSEN H. et INGLE D.J. The effect of the pituitary adrenocorticotrophic hormone and of corticosterone acetate on insulin hypoglycemia and liver glycogen in adrenalectomized mice. *Am. J. Physiol.* 134. 8. 1941.
36. - HARTL L. A propos des tumeurs de la cortico-surrénale. *Der kreb-sarzt.* 3 N° 5. 178-182. Mai 1948.
39. - HARTMANN F.A., BROWNELL, KNOUFF. Augmentation de la production du facteur lipidique après ablation des surrénales. *Endoc.* p. 213. Septembre 1947.
40. - HENCH P.S., KENDALL E.C., SLOCUMB C.H., POLLEY H.F. The effect of an hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-II-dehydrocorticosterone, compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc... Mayo clinic.* 24. 181-197. 13 avril 1949, rapport présenté au 7^e Congrès international des maladies rhumatismales N.-York 1949.
41. - HENCH P.S., SLOCUMB C.H., BARNES A.R., SMITH H.L., POLLEY H.F., KENDALL E.C. The effects of the adrenal cortical hormone 17-hydroxy-II-dehydracorticosterone (compound E) on the acute phase of rheumatic fever. A preliminary report. *Proc... Mayo clinic.* 24. 277-297. 25 mai 1949.
42. - HERBERT P.H. et de VRIES S.A. The administration of A.C.T.H. to normal human subjects. The effect on the leucocytes in the blood and on circulating antibody level. *Endoc.* 44/3. 259-273. 1949.
43. - HEUSGHEM C. Métabolisme et analyse des hormones stéroïdes. Actualités biologiques. Masson ed. 1950. 70 pages.
44. - HOFFMAN M.M., et BROWNE J.S. Metabolic changes following the administration of pituitary adreno-corticotrophic hormone to normal humans. *J. clin. Endoc.* 8 N° 7. 591. Juillet 1948.
45. - INGLE D.J. Work capacity of adrenalectomized rat treated with cortin. *Am. J. Physiol.* 116. 622. 1936.
46. - INGLE D.J. Problems relating to the adrenal cortex. *Endoc.* 31. 419-438. 1942.
47. - INGLE D.J. Diabetogenic effect of some cortin-like compounds. *Proc. Soc. Exper. Biol. and med.* 44. 176. 1940.
48. - INGLE J.D., Effect of 3 synthetic steroid compounds upon weight and work performance of adrenalectomized rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. and med.* 44. 450. 1940.
49. - INGLE D.J. The production of alimentary glycosuria by forced feeding in the rat. *Endoc.* 39. N° 1. 43. juillet 1946.
50. - INGLE D.J. The effect of II-desoxycorticosterone acetate upon the glycosuria of partially depancreatized rats. *Proc. Soc. exper. Biol. and med.* 69/2. 329-330. 1948.

51. - INGLE D.J. et PRESTRUD M.C. Effect of adrenal cortex extract upon the urinary nitrogen of rats following adrenalectomy. *Proc. Soc. Exper. Biol and med.* 69/2. 366-368. 1948.
52. — JENTZER A. Le traitement chirurgical du diabète et de la gangrène diabétique. *J. de Chirurgie* 58 N° 4. 241-263. mars-mai 1942.
53. - JENTZER A. Mécanisme pathogénique du diabète surrénalien. *II^e Congrès international de thérapeutique*, Bruxelles 10-11. Juin 1949. p. 85-90.
54. - KENDALL E.C. Function of adrenal cortex. *Proc.... Mayo clinic.* 15. 297. 1940.
55. KENDALL E.C. Function of the adrenal cortex. In *glandular physiology and therapy*. p. 273. *Am. med. Ass.* Chicago 1942.
56. KENDALL E.C. Hormones of the adrenal cortex. *Endoc.* 30. 853-860, 1942.
57. — KENDALL J.C. Some observation on the hormone of the adrenal cortex designated compound E. *Proc.... Mayo clinic.* 24. 298-301. 25 mai 1949.
58. — KEPLER E.J., SPRAGUE R.G., CLAGETT O.T., POWER M. H. Tumeur cortico-surrénale associée à un syndrome de Cushing. Relation d'un cas accompagnée d'études métaboliques et de remarques sur la pathogénie du syndrome de Cushing. *J. Clin. Endoc.* 8. 499-531. juillet 1948.
59. -- DE la BALZE F.A., REIFENSTEIN E.C. et ALBRIGH F.J. Differential blood counts in certain adrenal disorders. *J. clin.* 6. 312-319. Avril 1946.
60. - LAROCHE G. et TREMOLIERES J. Contribution à l'étude de la variation du nombre des éosinophiles circulants sous l'influence d'une agression. *Sem. Hop. Paris.* N° 32. 1487-92. 30 avril 1950.
61. - LAROCHE G. et TREMOLIERES J. Action sur le métabolisme azoté de certaines hormones stéroïdes. *Sem. Hop. Paris* N° 32. 1481-87. 30 avril 1950.
62. — LI C.H., EVANS H.M., SIMPSON M. E. Adrenocorticotropic hormone. *J. Biol. Chem.* 149. 413-424. 1943.
63. - LICHTWITZ A., BARBIER P. et MOUTON M. Le dosage des 17-cétostéroïdes. *Sem. des Hop. de Paris* N° 35. 2.113-2.137. 21 septembre 1947.
64. - LICHWITZ A., LAMOTTE-BARILLON S., DELAVILLE M., PANTALEON J. Etude physiologique du rôle de la cortico-surrénale dans le métabolisme des hydrates de carbone. *Sem. Hop. Paris* N° 48. 1664-1672. 26 juin 1948.
65. - LICHTWITZ A., LAMOTTE-BARILLON S., DELAVILLE M., PANTALEON J. Les II-oxy corticostéroïdes : hormone protéino-glucidique de la cortico-surrénale. *Sem. Hop. Paris* N° 49. 1589-1604. 30 juin 1948.
66. -- LONG C.N.H. Recent progress in hormone research. *Proceedings of the laurentian hormone conference*. Vol. I. Acad. Press. N.Y. 1947.
67. - LONG C.N.H. A discussion of the mechanism of action of adrenocortical hormone on carbohydrate and protein metabolism. *Endoc.* 30. 870. 1942.
68. — LONG C.N.H., KATZIN B. et FRY E.G. Adrenal cortex and carbohydrate metabolism. *Endoc.* 26. 309. 1940.
69. — LONG C.N.H. et LUKENS F.D.W. Observations on adrenalectomized, depancreatized cats. *Science* 79. 569. 1934.

70. LONG C.N.H. et LUKENS G.F.W. The effects of adrenalectomy and hypophysectomy upon experimental diabetes in the cat. *J. exper. med.* 63. 465. 1936.
71. LUKENS F.D.W., FLIPPIN H.E. et THIGPEN F.M. Adrenal adenoma with absence of the opposite adrenal. Report of a case with operation and autopsy *Am. J. med. sc.* 193. 812-820. 1937.
72. MACH R. La cortico-surrénale et ses relations avec l'hypophyse. Signification clinique et applications thérapeutiques. 1^{re} journée de thérapeutique clinique Genève 20 octobre 1949, p. 59-92.
73. MACH R., BRUGGER Y., DELLA SANTA R. et DUCOMMUN P. Etude des effets de l'hormone hypophysaire corticotrope dans la maladie d'Addison et la maladie de Charcot. B.M. Soc. med. Hop. Paris. 21-22 octobre 1949.
74. MAC KAY E.M. et BARNES R.H. Fasting ketosis in pregnant rat as influenced by adrenalectomy. *Proc. Soc. Exper. Biol. and med.* 34. 682. 1936.
75. MAC KAY E.M. et BARNES R.H. The effect of adrenalectomy on liver fat in fasting and after the administration of anterior pituitary extracts. *Am. J. Physiol.* 118. 515. 1937.
76. MAC KAY E.M. et CARNE H.O. Influence of adrenalectomy and choline on the fat content of regenerating liver during fasting. *Proc. Soc. Exper. Biol. and med.* 38. 131. 1938.
77. MARKSON D.E. Traitement prolongé du rhumatisme chronique par l'hormone hypophysaire surrénalo-corticotrope. (A.C.T.H.). *J.A.M.A.* N° 7. 458-59. 15 octobre 1949.
78. MASON H.L. Chemistry of the adrenal cortical hormones. *Endoc.* 25. 405. 1939.
79. MASON H.L., MEYERS et KENDALL E.C. Chemical studies of the suprarenal cortex. *J. Biol. chem.* 116. 267. 1936.
80. MASON H.L., POWER M.H., RYNEARSON E.H., CLAMARELLI L.C., Résultats de l'administration d'hormone stimulant la cortico-surrénale d'origine anté-hypophysaire chez un sujet normal. *J. Clin. endoc.* 8. 1-14. janvier 1948.
81. MIRSKY I.A. The influence of the anterior pituitary gland on metabolism of proteins. *Endoc.* 25. 52. 1939.
82. MONNET R. Contribution à l'étude de la physiologie normale et pathologique de la cortico-surrénale. Imprimerie A. Joyeux|Alger 1941.
83. OBERDISSE K. et WERNER R. Zuckerneubildung. Abnützungsquotle Nundebennierenride. *Clin. Wochenschr.* 26 /35-46. 549-553. 1948.
84. PAEST M.L., SHEPPARD R. et KORENGA M.H. Comparison of liver glycogen deposition and work performance tests for the bio-assay of adrenal cortex hormones. *Endoc.* 41 /1. 55-65. 1947.
85. PASCHKIS K.E., CANTAROW A., WALKLING A.A., PEARMAN W.E., RAKOFF A.E. et BOYLE D. Secretion and excretion of carbohydrate active adrenal compounds (oxysteroids) Federation proceedings Baltimore 7/1. 90. 1948.
86. PERERA G.A., PINES K.L., HAMILTON H.B., VISLOCKY K. Etude clinique et métabolique de 11-déhydro-17-hydroxycorticostérone-acétate, dans l'hypertension, la maladie d'Addison et le diabète sucré. *Am. J. med.* N° 1. 56-69 juillet 1949.
87. PERRAULT M., VIGNALOU J., POINSARD G. et BRIEU A. L'exploration de la réactivité hypophyséo-surrénale (A.C.T.H. cortico-stéroïdes) par le test de Thorn (Simplification de la technique, intérêt clinique et thérapeutique). *Sem. Hop. Paris.* N° 16 705-709. 28 février 1950.

88. PEIFFNER J.J. The adrenal cortical hormones. *Adv. Enzymol.* 2. 325. 1942.
89. PINCUS G. Studies on the role of the adrenal cortex in the stresses of human subject. Recent prog. hormone research. 2, 81-114. 1948.
90. PORGES O. Ueber Glycogenschwund nach doppelseitiger neben-nierenextirpation. *Ztschr. f. Klin. med.* 72. 14. 1910.
91. PORGES O. Hypoglykoemie bei morbus Addisonii sowie bei neben-nierenlosen hunden. *Ibid.* 69. 341. 1909.
92. REICHSTEIN T. The hormones of the adrenal cortex. Vitamines and hormones. I. 345. 1943.
93. ROBINSON W.O., CONN J.W., BLOCK W.E., LOWIS L.H. et KATZ J. Role of the anterior pituitary and adrenal cortex in urate metabolism and in gout. Rapport au Congrès de N.Y. 3 juin 1949.
94. RUSSELL J.A. The relation of the anterior pituitary to carbohydrate metabolism. *Physiol. rev.* 18-1. 1938.
95. RUSSELL J.A. The relationship of the anterior pituitary and the adrenal cortex in the metabolism of carbohydrate. *Am. J. Physiol.* 128. 552. 1940.
96. SAMUELS L.T. Fate and metabolic action of intraveinously administered adrenocorticotrophic hormone *J. clin. endoc.* 8/7. 590. Juillet 1948.
97. SAYERS G., BURNS Th. W., TYLER F.H., JAGER B.V., SCHWARTZ T.B., SMITH E.L., SAMUELS L.T. et DAVENPORT H.W. Metabolic action and fate of intravenously administered adrenocorticotrophic hormon in man. *J. clin. endoc.* 9/7. 593-614. 1949.
98. SAYERS G. et SAYERS M. The pituitary adrenal systeme. Recent progress in hormone research. II. 81-110. 1948.
99. SAYERS G., WHITE A. et LONG C.N.H. Preparations and properties of pituitary adrenotropic hormone. *J. biol. chem.* 149. 425. 1943.
100. SELYE H. Factors influencing the corticotropin production in the anterior pituitary. *J. clin. endoc.* 8/7. 586. juillet 1948.
101. SELYE H. Le syndrome général d'adaptation et les maladies de l'adaptation. *Ann. endoc.* VII/5-6. 289-401. 1946.
102. SELYE H. et DOSNE C. Effect of cortin after partial and after complete hepatectomy. *Am. J. Physiol.* 128. 729. 1940.
103. SILVER et SOLOMON. The cushing syndrome ; neoplasms of the adrenal gland. *Bull. N.Y. Acad. med.* 16. 368. 1940.
104. SPIES T. D. et STONE R.E. Test d'activité de l'hormone cortico-surrénale. *Lancet.* 6585. 890-891, 12 novembre 1949.
105. SPRAGUE R.G., PRIESTLEY J.T. et DOCKERTY M.B. Diabetes mellitus without other endocrine manifestations in a case of tumor of the adrenal cortex. *J. clin. endoc.* 3. 128. 1943.
106. SWINGLE W. W. et REMINGTON J. W. The role of the adrenal cortex in physiological processes. *Physiol. Rev.* 24/1. 89-127. Janvier 1944.
107. TALBOT J. H., ALBRIGHT F., SALTZMAN A. H. et WIXON. The excretion of 11-oxycorticosteroids like substances by normal and anormal subjects. *Clin. endoc.* 7/5. 331-350. 1947.
108. TEPPERMAN J., BOGARDUS J.S. Essais de blocage pharmacologique de la sécrétion d'adrénocorticotrophine. *Endoc.* 6. 448-480. Décembre 1948.
109. THATCHER J.S. et HOUGHTON B.C. Effet de la surrénalectomie et de l'hormone cortico-surrénale sur la formation des anticorps. *Endoc.* 6. 440-47. Décembre 1948.

110. — THORN G. W. The rise of adrenocorticotropin as a test of adrenal cortical reserve. *J. clin. endoc.* 589. Juillet 1948.
111. — THORN G.W. et ENGEL L. L. The Effect of sex hormones on the renal excretion of electrolytes. *J. Exper. med.* 68. 289-312-1938.
112. — THORN G.W. ENGEL L.L. et LEWIS R.A. The effect of 17-hydroxycorticosteroids and related adrenal cortical steroids on sodium and chloride excretion. *Science.* 94. 1941.
113. — THORN G. W., FORSHAM P. H., PROUNTY G.W. et HILLS C. The response to pituitary adrenocorticotropic hormon. *J. A. M. A.* 137. 1005-1009. Juillet 1948.
114. — THORN G. W., FORSHAM P. H., RECENT L. et HILLS A. G. The use of adrenocorticotrophic as a test of adrenal cortical reserve. *J. clin. endoc.* 8/7. 589. Juillet 1948.
115. — THORN G. W., KOEPF G. F., LEWIS R.A. et OLSEN E.F. Carbohydrate metabolism in Addison's disease. *Clin. Investigation.* 19. 813. 1940.
116. — VERZAR F. The action of adrenal cortical hormones (cortin) on cell metabolism. *Communication XVII internal physiological Congress Oxford* 307-309. 1947.
117. — VERZAR F. et LASZT L. Die Hemmung der Fettresorption nach extirpation der Nebennieren. *Biochem. Ztscher.* 276. II. 1935.
118. — VERZAR F. et LASZT L. Nebennierenrinde und fettwanderung. *Ibid.* 288-356. 1936.
119. — WALTERS W. et SPRAGUE R. G. Tumeurs d'hyperfonctionnement du cortex surrénal. *J. A. M. A.* 10. 653-56. 5 novembre 1949.
120. — WELLS B. B. The influence of crystalline compounds separated from the adrenal cortex on gluconeogenesis. *Proc. ... Mayo clin.* 15. 294. 1940.
121. — WELLS B. B. et CHAPMAN A. Influence of pituitary, adrenal and thyroid on gluconeogenesis in phloridzin diabetes. *Ibid.* 15. 503. 1940.
122. — WHITE A. et DOUGHERTY T.F. The pituitary adrenotrophic hormone control of the rat of release of serum globulines from lymphoid tissue. *Endoc.* 36. 207-217. 1945.
123. — WHITE A. et DOUGHERTY T.F. Role of adrenal cortex thyroid in mobilisation of azote from tissues during fasting. *Ibid.* 41/3. 230. 1947.

CHAPITRE IV

DIABÈTE MÉDULLO-SURRÉNAL OU DIABÈTE ADRÉNALINIQUE

Suspectée et étudiée par **TOURNADE** et **CHABROL**, isolée à l'état cristallisé dès 1901 par **TAKAMINE** et **ALDRICH**, l'adréaline a un rôle physiologique simple ; elle est mieux connue que les hormones de la portion corticale de la surrénale. Elle agit sur le système cardio-vasculaire et sur les muscles lisses d'une façon précise, d'une façon moins spectaculaire sur le métabolisme hydro-carboné en déterminant hyperglycémie et glycosurie. Cette action est tellement passagère que le terme de diabète est en réalité impropre. Nous ne l'utilisons que pour continuer le parallèle avec les autres diabètes expérimentaux.

I. — DIABÈTE ADRÉNALINIQUE EXPÉRIMENTAL

Les caractères du diabète déclenché chez l'animal normal par l'injection d'adréaline sont trop connus pour que nous nous y étendions longuement. Rappelons sommairement que l'adréaline provoque deux types de diabète : un diabète transitoire et un diabète permanent.

1^o DIABÈTE TRANSITOIRE

a) Symptomatologie.

On assiste aux manifestations habituelles de l'intoxication adrénalinique : vaso-constriction intense périphérique avec pâleur, hypertension artérielle immédiate forte et transitoire, tachycardie, etc... Les symptômes habituels du diabète n'existent pas ou sont masqués par l'intensité des signes associés.

b) Syndrome humoral diabétique.

L'*hyperglycémie* est de règle comme l'*hyperlactacidémie*, la glycosurie est inconstante, l'acétonurie et l'acidose n'existent que lorsque l'injection adrénalinique est pratiquée après plusieurs jours de jeûne.

c) Données métaboliques.

Elles ont été récemment précisées chez le rat par LONG, par SPEIRS et MEYER ; elles se traduisent par une *excrétion urinaire accrue d'azote et d'acide urique*, par une *élimination exagérée des stéroïdes urinaires*. Un tel syndrome métabolique indique un important catabolisme protéique comme s'il y avait simultanément sécrétion exagérée des hormones corticales. En fait, il semble bien que l'adrénaline entraîne une libération d'oxystéroïdes.

d) Explorations hépatiques.

DANS QUELQUES ESPÈCES ANIMALES (chien, chat), le *glycogène hépatique est d'abord réduit par glycogénolyse centro-lobulaire*. Dans un second temps vers la troisième heure, le *glycogène hépatique augmente*, pour devenir ou proche ou supérieur à la normale.

CHEZ D'AUTRES ESPÈCES (rat), le *glycogène hépatique s'accroît de façon modérée* après une perfusion veineuse d'adrénaline (S. SHERLOCK). Les dosages chimique et histochimique de SHEILA SHERLOCK concordent tous ; les résultats doivent donc être maintenus, bien qu'ils soient contraires aux conceptions jusqu'ici classiques sur l'action hépatique de l'adrénaline. L'*adrénaline n'a pas d'action sur les lipides du foie*. Enfin, SELYE, considère comme relativement fréquentes, les *suffusions hémorragiques diffuses ou collectées dans le foie*.

e) Modalités évolutives.

Le terme de « diabète » est en réalité incorrect pour désigner l'hyperglycémie et la glycosurie puisque l'une et l'autre sont transitoires : quelques heures, quatre heures environ, après l'injection d'adrénaline il n'y a plus trace de diabète. Le seul critère objectif réside dès lors dans la persistance de suffusions hémorragiques au sein du parenchyme hépatique ; elles ne disparaissent qu'au bout de quelques jours et laissent souvent une cicatrice fibreuse résiduelle.

2^o DIABÈTE PERMANENT

Lorsque l'animal est sensibilisé, l'injection d'adrénaline peut transformer un état diabétique latent en un diabète permanent : ALLEN cite le cas d'un chien partiellement dépancréaté, non glycosurique qui devint

définitivement diabétique à la suite d'une piqûre bulbaire. De son côté, BARANOFF aurait constaté chez le chien, sous l'influence de l'adrénaline, l'installation d'un diabète définitif après une pancréatectomie subtotale non diabétogène. Le diabète a ici tous les traits du diabète de SANDMEYER.

II. — DIABÈTE ADRÉNALINIQUE HUMAIN

Le diabète adrénalinique existe chez l'homme : il tire les preuves de son existence des conditions étiologiques qui président à son apparition, de ses caractères propres et des résultats de la chirurgie d'exérèse médullo-surrénale.

Plusieurs types de diabète adrénalinique peuvent s'observer chez l'homme :

— *L'un est créé par l'injection d'adrénaline* hypodermique ou intramusculaire (épreuve de EPPINGER et HEN, épreuve de GOETSCH, etc...) ou par la *perfusion veineuse* lente et diluée (test de THORN). L'une ou l'autre méthode entraîne de façon transitoire une hyperglycémie et plus inconstamment une glycosurie dont l'importance varie avec le tonus neuro-végétatif de l'individu.

— *L'autre dépend d'une tumeur de la médullo-surrénale* (phéochromocytome bénin ou malin, hyperplasie médullaire, etc...). Ces tumeurs ont comme expression clinique courante, une hypertension paroxystique. L'hyperglycémie avec ou sans glycosurie fait cependant partie intégrante du syndrome hyperadrénalinique.

1^o DIABÈTE ADRÉNALINIQUE PAROXYSTIQUE

Il s'observe, répétons-le, dans l'hypertension paroxystique ; il a surtout été étudié par injection d'adrénaline.

a) Symptomatologie.

La poussée d'*hypertension paroxystique* s'accompagne d'une élévation paroxystique de la glycémie ; mais au bout de quelques heures, la glycémie et la tension artérielle sont à nouveau voisines de la normale. Un dysfonctionnement hydro-carboné aussi transitoire ne s'accompagne d'aucune manifestation clinique rappelant les symptômes observés dans le diabète sucré : c'est une découverte d'examen toute fortuite.

d) Syndrome humoral diabétique.

Le dysfonctionnement hydro-carboné se traduit par une *hyperglycémie* avec ou sans glycosurie, par une *hyperlactacidémie*, par une élimi-

nation inconstante de corps cétoniques, toujours plus importante après un jeûne de quelques jours (AAGE, WARMING, LARSEN).

c) Données métaboliques.

Le dysfonctionnement proladique n'est connu que depuis quelques années seulement (1948). C'est le mérite de THORN d'avoir fait connaître l'action de l'adrénaline sur l'hypophyse, la sécrétion d'A.C.T.H. et, par cet intermédiaire, son intervention dans le métabolisme proladique ; les modifications caractéristiques sont l'augmentation de l'azote et de l'acide urique urinaire, l'élévation du rapport acide urique/créatinine, la diminution de 10 à 60 % des éosinophiles du sang, l'excrétion accrue des 11-oxy-stéroïdes et en proportion moindre des 17-cétostéroïdes. Les troubles des métabolismes proladique et azoté sont très caractéristiques quand ils existent ; mais ils ne sont malheureusement pas constants.

b) Explorations hépatiques.

Elles ont été réalisées directement par ponction-biopsie hépatique (HILDES, SHEILA SHERLOCK, VERNAN WALSHE). L'étude histologique du foie n'a révélé aucune lésion évidente ; la seule anomalie observée immédiatement après une perfusion lente d'adrénaline est une *chute constante du glycogène du foie*.

Le « diabète » adrénalinique est, presque toujours transitoire : après la quatrième ou la cinquième heure, tous les symptômes humoraux disparaissent, dans quelques cas cependant, le diabète, de transitoire peut devenir permanent.

2° DIABÈTE ADRÉNALINIQUE PERMANENT

L'injection d'adrénaline ne déclenche jamais de diabète définitif. Par contre, *au cours de certaines tumeurs surrénales*, il n'est pas exceptionnel de voir un diabète paroxystique se transformer après plusieurs poussées, en un diabète permanent ; en même temps, l'hypertension paroxystique devient définitive : un malade de ORTH présentait à la fois hypertension et glycosurie ; celui de HOLST avait une glycémie à jeun de 1 gr 88 ; dans quelques observations récentes (de VRIES, MANIL, RACHMILEWITZ et UNGAR — DUNCAN, SEMANS et EAGER), hypertension, glycosurie et hyperglycémie disparaissent après l'ablation d'un phéochromocytome. Dans d'autres observations par contre (GREEN — GOLDNER), le diabète n'est pas influencé par l'exérèse.

Le diabète, à la lecture des observations sommairement relatées dans la littérature, se présente comme un diabète par hypoinsulinisme.

a) Symptomatologie.

Les symptômes du diabète passent au second plan après les signes vasculaires.

b) Données métaboliques et explorations hépatiques.

Elles correspondent au diabète hypoinsulinique de SANDMEYER que nous avons déjà étudié.

c) Modalités évolutives.

Le diabète est *insulino-sensible* ; quand il n'est pas trop ancien, il est susceptible de guérir par excrèse de la tumeur médullo-surrénale.

Le diabète adrénalinique expérimental et le diabète médullo-surrénal humain ont en commun un ensemble de traits qui permettent de les rapprocher et même de les confondre. Dans tous les cas, les diabètes paroxystique et permanent sont au second plan d'un tableau clinique où dominent d'importants signes vasculaires ; le diabète lui-même ne se marque par aucun symptôme propre : dans un cas, il rappelle par certains signes humoraux le diabète cortico-surrénal de l'homme, dans l'autre, le diabète par manque d'insuline.

Ce double aspect du diabète adrénalinique s'explique quand on connaît le mécanisme d'action de l'adrénaline : *l'adrénaline est un sympathicomimétique, à ce titre, elle a une section glycogénolytique* ; le glycogène hépatique se mobilise et se transforme en glucose ; pour CANNON, le contrôle de la glycogénolyse hépatique serait l'apanage exclusif de l'adrénaline. *L'adrénaline désintègre également le glycogène et le glucose musculaire et élève la lactacidémie.* L'acide lactique mis en circulation est transformé par le foie en glycogène puis en glucose : c'est le cycle de CORI.

L'adrénaline stimule en second lieu l'hypophyse et déclenche une « réaction d'alarme » avec sécrétion d'A. C. T. H. et de II-oxystéroïdes (THORN, LONG etc...) ; elle entraîne un catabolisme protidique avec néoglycogénogénèse hépatique et état diabétique.

L'hyperglycémie s'explique donc par l'effet glycogénolytique direct de l'adrénaline mais aussi par la sécrétion de nombreux corps stéroïdes hyperglycémiants. Le parenchyme hépatique est soumis à de multiples stimuli : le stimulus stéroïdien tend à accroître la charge glycogénique, le stimulus sympathique au contraire, la diminue. Le premier est prépondérant chez le rat ; chez l'homme, comme chez la plupart des espèces animales, les deux effets, glycogénolytique et glycogénogénique ou se succèdent, ou parfois tendent à annihiler leurs effets.

Le diabète adrénalinique a donc des caractères propres qui tiennent à la coïncidence de symptômes du diabète cortico-surrénal et du diabète insulino-prive de SANDMEYER.

TABLEAU IV : DIABÈTE MÉDULLO-SURRENAL
EXPÉRIMENTAL ET HUMAIN

		DIABÈTE ADRÉNALINIQUE PAROXYSTIQUE	DIABÈTE ADRÉNALINIQUE PERMANENT OU POST- ADRÉNALINIQUE
SYMPTOMATOLOGIE		Hypertension paroxystique. Tachycardie. Vaso-constriction. Pas de symptomatologie dia- bétique.	Hypertension permanente. Syndrome de dia- bète mineur in- sulinoprive.
SYNDROME HUMORAL DIABÉTIQUE		Hyperglycémie. Glycosurie inconstante. Hyperlactacidémie. Acétonurie inconstante. L'insuline n'est pas utile.	
DONNÉES MÉTA- BOLIQUES	<i>Lipides</i>	R. A. S.	Rappelle le diabète insulinoprive de <i>Sandmeyer</i>
	<i>Protides et corps azotés</i>	Hyperazotémie. Hyperuricurie.	
	<i>Divers</i>	Stéroïdes urinaires légèrement élevés. Chute des éosinophiles.	
EXPLO- RATIONS HÉPATI- QUES	<i>Charge glycogéni- que</i>	Glycogénolyse centro-lobulaire. Glycogénogénèse péri-lobulaire.	
	<i>Charge Lipidique</i>	R. A. S.	
	<i>Charge Protidique</i>	R. A. S.	

BIBLIOGRAPHIE

1. — AAGE WARMING-LARSEN. The influence of adrenalin on blood sugar and blood ketone bodies in normal individuals and in patients suffering from hepatic disease. *Acta med. Scand.* Vol. CXXXII fasc. VI, 28/2, 1949.
2. — ABELIN I. Die Bedeutung der Nebennierenrinden hormone und der steroide im Kohlehydratestoffwechsel. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 76 N° 24, 527-530, 15 juin 1946.
3. — ALLEN F. M. Glycosuria and diabetes. Harvard university Press.
4. — AUGUST et GUBNER. Effect of an adrenolytic compound, dihydroergocornine on epinephrine induced stimulation of the adrenal cortex. *Bull. of the New-York. Acad. of med.* 446-447, 25 juillet 1949.
5. — BISKIND G.R., MEYER M. A., BEADNER S.A. Adrenal medullary tumor. Phaeochromocytoma cured by surgical intervention ; clinical management ; analysis of all reported cases. *J. Clin. Endoc.* 1, 1133, 1941.
6. — BRICAIRE P. Un nouveau test d'insuffisance surrénale. L'épreuve à l'hormone adrénocorticotrope. *Presse med.* N° 15, 200, 5 Mars 1949.
7. — CAHILL et ARANOW. Phéochromocytome. Diagnostic et traitement. *Ann. of. int. med.* N° 3, 389-404, septembre 1949.
8. — COHEN P. P. The effect of adrenalin on the utilization of glucose. *Biochimica et biophysica acta.* 3/2, 231-241, 1949.
9. — CONTAMIN F. Notions de physiologie médulo-surrénale. *Sem. Hop. Paris.* N° 83, 2690-2.694, 6 novembre 1948.
10. — COSTE F., DELBARRE F., BOURREL M. et BASSET G. Tests fonctionnels surrénaux dans les polyarthrites chroniques évolutives. *B.M. Soc. Med. Hop. de Paris.* N° 31, 1.335-1.340, 9 décembre 1949.
11. — DUNCAN L.E., SEMANS J.H. et EAGER J. Adrenal medullary tumor (pheochromocytoma) and diabetes mellitus ; disappearance of diabetes after removal of the tumor. *Ann. Int. med.* 20, 815-821, 1.944.
12. — FONTAINE R. et WARTER J. Paragangliome juxta-surrénalien (phéochromocytome) hypertensif ; opéré avec succès. Les troubles de la glycorégulation dans l'hypertension paroxystique. *Lyon chirurgical*, 43 N° 1, 36-50, Janvier-février 1948.
13. — GABRILOUE, VOLTERRA, JACOBS et SOFFER. The effect of parenteral injection of epinephrin on leukocyte counts in normal subjects and in patients with Addison's disease. *Blood.* 646-652, 4 Mai 1949.
14. — GOLDNER. Pheochromocytoma with diabetes. *The J. of clin. endoc.* 7/10, 716-723, 1947.
15. — GREEN D.M. Pheochromocytoma and chronic hypertension. *J.A. M.A.* 131 N° 16, 1.260-1.264, 17 avril 1946.

16. — HILDES J.A.A., PURSER S.M. et SHEILA SHERLOCK. The effects of intra-arterial adrenalin on carbohydrate metabolism in man. *J. of. Physiol.* 109. Nos 1-2. 232-239., 1949.
17. — HILDES J.A.A., SHEILA SHERLOCK et VERYAN WALSH. Liver and muscle glycogen in normal subjects, in diabetes mellitus and in acute hepatitis. The effects of intravenous adrenaline. *Clinical Science* 7 N° 3 et 4. 297-314. Avril 1949.
18. — HIMSWORTH H.P. et SCOTT D.B. The action of adrenalin in accelerating the removal of the blood sugar by the peripheral tissues. *J. Physiol.* 93. 159. 1938.
19. — HOWARD et BARKER. Paroxysmal hypertension and other clinical manifestations associated with benign chromaffin cell tumors. Phaeochromocytome. *Bull. John Hopkin's Hosp.* 61. 371. 1937.
20. — HUGUES J. Actions des amines sympathicomimétiques sur la glycémie de l'homme. *Acta clinica belgica* T. I Fasc. V. 429-35. Septembre 1946.
21. — HUNGERFORD. Effect of epinephrine in decreasing number of circulating mononuclear leucocytes in the rat. *Proc. Soc. Exper. biol. and Med.* 70 N° 2. 356-358. 1947.
22. — JENTZER A. Mécanisme pathogénique du diabète surrénalien. *Congrès thérapeutique Bruxelles*. 10 juin 1949. *Bruxelles Médical*. 3. 477. 27 novembre 1949.
23. — JOUNG A.H. Etude sur 66 cas de tumeurs surrénales publiées de 1928 à 1938. Formes cliniques. Traitement. Applications physiologiques. Thèse Lille 1939.
24. — KINSELL, MICHAELS, WEISS et BARTON. Travaux sur le stockage hépatique du glycogène. L'hyperglycémie adrénalinique et sa valeur comme épreuve du fonctionnement hépatique. *Am. J. Med. Sciences*. N° 5. 554-562. Mai 1949.
25. — LONG C.N.H. The function of the adrenal cortex. *Bull. New-York. Acad. Med.* 23. 260. 1947.
26. — LONG C.N.H. et FRY E.G. Effect of epinephrin on adrenal cholesterol and ascorbic acid. *Proc. Soc. Exper. Biol. and med.*, 59. 67 1945.
27. — NASSI et RAGAZZINI Sull azione glicogenolitica adrenalínica in vitro. *Bull. Soc. Ital. biol. sper* 23/3. 279-281. 1947.
28. — PERRAULT M., VIGNALOU J. et POINSARD G. Simplification de l'épreuve de Thorn par la substitution de l'adrénochrome à l'adrénaline. *B.M. Soc. med. Hop. Paris* N° 9-10. 405-407. 17 Mars 1950.
29. — PERRAULT M., VIGNALOU J. et POINSARD G. Intérêt clinique de l'épreuve de Thorn (technique originale et test à l'adrénochrome). *Ibid.* P. 408-410.
30. — PERRAULT M., VIGNALOU J. POINSARD G. et BRIEU A. L'exploration de la réactivité hypophyso-surrénale (A.C.T.H. corticostéroïdes) par le test de Thorn (Simplification de la technique : intérêt clinique et thérapeutique). *Sem. Hop. Paris.* N° 16. 705-709. 28 février 1950.
31. — RECENT G. W., FORSHAM P. H., et THORN. Observations on the pituitary adrenal response following epinephrine infusion in man *J. clin. endoc.* 8. N° 7. 589-590. Juillet 1948.
32. — SHEILA SHERLOCK. Comparison of the carbohydrate effects of adrenalin infused into the femoral vein, carotid artery, aorta and portal vein of rats, *Am. J. Physiol.* 157 N° 1. 52-58. Avril 1949.

33. — SOSKIN S., ESSEX H.E., HERRICK J.F., et MANN F.C. Comparative influence of epinephrine and of dextrose on the utilization of sugar by the muscles, determined with the aid of thermostromuhr measurements of blood flow. *Am. J. Physiol.* 118. 328. 1937.
34. — SOSKIN S., PRIEST W.S., SCHUTZ W.J. The influence of epinephrine upon the exchange of sugar between blood and muscle. *Am. J. Physiol.* 108. 107. 1934.
35. — de VRIES A., MANIL E., RACHMILEWITZ M. et UNGAR H. Paroxysmal hypertension due to adrenal medullary tumor (pheochromocytoma). *Surgery* 19/4. 522-529. Avril 1946.
36. — de VRIES A., RACHMILEWITZ M. et SCHUMERT F. Pheochromocytoma with diabetes and hypertension. Report of two cases cured by operation. *Am. J. Of. med.* 6/1. 51-59. 1949.

CHAPITRE V

DIABÈTE THYROÏDIEN

La thyroïdectomie totale entraîne souvent une tendance à l'hypoglycémie et une augmentation de la tolérance aux glucides ; au contraire dans les états d'hyperthyroïdie, il est fréquent d'observer une hyperglycémie modérée, une diminution de la tolérance aux glucides, parfois même une glycosurie. La glande thyroïde intervient, peut-être indirectement sur le métabolisme des glucides par stimulation générale, mais il est très probable qu'elle agit aussi directement sur certains mécanismes régulateurs des hydrates de carbone. Les publications de De FINIS et HOUSSAY et surtout la thèse de HOUSSAY rendent compte de travaux menés à bien au laboratoire de physiologie de Buenos-Ayres sur l'action de la thyroïde dans le métabolisme glucidique et dans le diabète. Ils apportent des données expérimentales qui confirment l'étroite relation existant entre certains dysfonctionnements thyroïdiens et certains états diabétiques que DUMONT-PALLIER avait déjà constatée chez l'homme en 1867.

I. — HORMONES THYROIDIENNES RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

L'hyperthyroïdie expérimentale est provoquée par diverses substances de nature hormonale à action hyperthyroïdienne.

Extrait thyroïdien total actif

L'iodothyrine de BAUMANN (1896), *la thyroglobuline* d'OSWALD (1899) représentent les premières tentatives d'extraction, leur activité est nettement inférieure à celle des *extraits de sucs totaux* préparés actuellement ; de même les *protéines artificiellement iodées* d'acquisition récente ont une puissante action hyperthyroïdienne.

Thyroxine :

KENDALL réussit à isoler la thyroxine à l'état cristallisé en 1919, mais la synthèse n'en fut réalisée pour la première fois qu'en 1927 par HARRINGTON et BARGER. *Il ne semble pas cependant que la thyroxine, bien qu'elle ait effectivement toutes les propriétés physiologiques du corps thyroïde, représente la véritable hormone thyroïdienne.* La faible solubilité de la thyroxine, ainsi que l'action physiologique puissante de certains extraits secs ou des protéines artificielles iodées dépourvues de thyroxine ou possédant un pouvoir supérieur à ce qu'il serait par leur seule thyroxine, plaident contre la nature hormonale de la thyroxine. L'iode thyroxinien ne représente que les 30 à 40 % de l'iode contenu dans la glande thyroïde. HARRINGTON et KENDALL ont montré que l'iode restant se trouve dans la glande sous forme d'une autre substance : *la diiodotyrosine.*

Diiodotyrosine

Elle n'est pas encore et pour les mêmes raisons que la thyroxine, l'hormone thyroïdienne. *Il est infiniment probable que l'hormone véritable est constituée à la fois par la thyroxine et la diiodotyrosine, réunies avec d'autres amino-acides en un complexe polypeptidique :* tout porte à croire que c'est un produit un peu plus petit que la thyroglobuline mais plus grand et plus complexe que la thyroxine ou la diiodotyrosine.

Quelle que soit la formule chimique et la nature exacte de l'hormone thyroïdienne, son unicité ne fait aucun doute : *l'action diabétogène reste indissociable des autres actions métaboliques de la glande ;* c'est un élément d'importance majeure sur lequel il convient d'insister dès le début de ce chapitre.

Thyréo-stimuline hypophysaire

Dernière venue, des hormones hypophysaires, la thyréo-stimuline est maintenant bien connue depuis les travaux de ARON — HOUSSAY, LOESER, COLLIP, LOEB et BAISETT — JANSEN et LOESER. Elle n'est pas encore isolée à l'état de pureté absolue ; les extraits hypophysaires diabétogènes, nous l'avons vu, en renferment une certaine quantité. Divers procédés permettent de l'obtenir relativement pure ; COLLIP a réussi à préparer un extrait très actif, presque complètement débarrassé des autres stimulines. *La thyréo-stimuline a une action thyréo-stimulante remarquable ; elle est capable de déclencher une hyperthyroïdie franche,* il faut cependant remarquer qu'elle n'a d'action que si la glande thyroïde est intacte, alors que la thyroxine ou les extraits thyroïdiens agissent même chez l'animal thyroïdectomisé.

L'hyperthyroïdie expérimentale est donc de réalisation facile, il en est tout autrement du diabète thyroïdien.

II. — DIABÈTES THYROÏDIENS EXPÉRIMENTAUX

Les travaux expérimentaux les plus importants sont dus à HOUSSAY et divers collaborateurs. HOUSSAY a montré que *l'administration prolongée « per os » de poudre de thyroïde ne produit pas de diabète sucré chez l'animal à pancréas anatomiquement et fonctionnellement intact. Par contre chez le chien après pancréatectomie partielle réduisant le pancréas au sixième ou au huitième de sa masse initiale, l'ingestion quotidienne de cinquante centigrammes par kilo et par jour de poudre de thyroïde détermine un diabète transitoire encore appelé « diabète thyroïdien »* (de FINIS et HOUSSAY).

L'injection préalable d'extraits anté-hypophysaires (HOUSSAY) ou d'alloxane (CARRASCO FORMIGUERA, 1945), sensibilise l'organisme au même titre que la pancréatectomie partielle et permet de la même manière la réalisation du diabète thyroïdien. Si l'injection de poudre de thyroïde est interrompue précocement, le diabète sucré disparaît ; mais *si l'administration de thyroïde est prolongée, le diabète s'installe définitivement même après la suspension des injections : c'est le « diabète métathyroïdien »*. Il semble que l'hyperglycémie entretenue pendant un temps suffisant lèse les îlots de Langherans de façon définitive.

Tous les animaux ne se comportent pas comme le chien : le diabète thyroïdien n'est pas réalisable chez le chat (LUKENS et DOHAN, 1940). Chez le rat, à l'opposé, l'administration de thyroïde prévient l'installation du diabète par pancréatectomie subtotale (95 % de sa masse initiale) ou le guérit s'il est déjà constitué (HOUSSAY). Dans ce chapitre, nous retrouvons donc une fois encore une diversité de comportement considérable d'un animal à un autre. C'est le diabète du chien que nous prendrons comme type descriptif.

1^o DIABÈTE THYROÏDIEN

Le diabète thyroïdien tire son originalité des symptômes associés d'hyperthyroïdie. *Le diabète survient toujours comme élément perdu dans un tableau franc d'hyperthyroïdie.*

a) Symptomatologie

Nous ne ferons qu'énumérer les *symptômes habituels de l'hyperthyroïdie expérimentale* : amaigrissement rapide et vite important, troubles cardio-vasculaires (tachycardie, augmentation de la vitesse circulatoire et du débit cardiaque), action neuro-végétative (irritabilité, hyperactivité, tremblements), signes digestifs d'hyperpéristaltisme, action dystrophique sur les muscles, les poils, la peau, les dents, la croissance du jeune animal etc..., tendance aux avortements, involution des organes sexuels, etc... Les symptômes du diabète sont caractérisés par une *diurèse très importante et une chute de poids rapide.*

b) Syndrome humoral diabétique.

Nous avons signalé les circonstances particulières qui permettent l'apparition du diabète thyroïdien : la *glycosurie* est d'intensité moyenne, la *glycémie* est modérément élevée. *Acidose* et *acétonurie* font défaut. Le jeûne réduit tous les symptômes du diabète qui peut devenir inapparent. Les régimes glucidique et protidique l'aggravent.

c) Données métaboliques.

La thyroïde agit sur l'ensemble des métabolismes. *Le taux des lipides, des phospholipides et des graisses neutres est subnormal. Le cholestérol estérifié et libre est plutôt abaissé.* Les troubles notés ici sont donc opposés à ceux de l'animal thyroïdectomisé mais beaucoup moins précis.

L'hyperazoturie et la diminution du taux des globulines circulantes sont constamment observées. *La créatinurie* est fréquente.

Le métabolisme de l'eau et des électrolytes est souvent troublé peu étudié chez l'animal, il a fait l'objet d'études détaillées chez l'homme : le *volume sanguin* est accru ; l'excrétion du *phosphore* et du *calcium* aussi bien dans l'urine que dans les fèces est augmentée sans modification concomitante dans le sérum. Le *magnésium précipitable* du sérum est augmenté alors que le magnésium ultra-filtrable est diminué ; la valeur totale du magnésium sérique n'est pas modifiée.

La glande thyroïde est la grande régulatrice du métabolisme de l'iode ; son étude présente donc un intérêt spécial que l'utilisation récente d'iode radio-actif fait entrevoir sous un jour nouveau. *L'iode ultra-filtrable et l'iode inorganique* seraient augmentés, tandis que *l'iode organique* reste inchangé. Mais ce sont là des données très approximatives, dépassées à l'heure actuelle par l'étude de l'iode radio-actif sur place, grâce au compteur de GEIGER-MULLER. Ces recherches nous éloigneraient beaucoup trop du sujet que nous traitons, aussi nous contentons-nous de les signaler sans même les aborder.

Le métabolisme basal chiffre approximativement l'intensité du métabolisme général ; *il est toujours accru* dans le diabète thyroïdien.

d) Explorations hépatiques.

Les données de l'exploration hépatique sont très importantes à connaître ; elles sont beaucoup plus sous la dépendance de l'hyperfonctionnement thyroïdien que du diabète lui-même ; elle n'en sont pas moins caractéristiques du diabète thyroïdien et doivent donc, à ce titre, retenir notre attention. Le foie de la thyrotoxicose expérimentale a été l'objet d'un travail récent de GUYE et RUTISHAUSER auquel nous ferons de larges emprunts.

— TENEUR EN GLYCOGÈNE : La manifestation primitive et essentielle de l'agressivité de l'hormone thyroïdienne pour le foie consiste dans l'*ap-*

pauvrissement des réserves de glycogène après cinq ou six jours de latence. La glycogénopénie a été décrite pour la première fois en 1913 par MARIE PARHON et presque simultanément par CRAMER et KRAUSE : l'administration de poudre de thyroïde à des lapins et de thyroïde fraîche à des rats et à des chats provoque une diminution remarquable et même une disparition totale du glycogène hépatique. Ces expériences furent répétées maintes fois, puis reprises avec le même succès avec la thyroxine. La constance de ces phénomènes est telle qu'ASHER et ses élèves ont utilisé l'intoxication thyroïdienne comme méthode physiologique fondamentale permettant de débarrasser le foie de son glycogène ; d'autres auteurs ont proposé d'utiliser cette méthode pour évaluer l'activité des extraits thyroïdiens du commerce. *Le stock de glycogène se reforme deux à trois jours après la cessation du traitement* (BRIGNONE). L'hormone thyroïdienne a donc une action glycogénolytique.

Les vitamines B entravent cette action : DRILL, OVERMANN et SHAFFER, en 1942, montrent que des rats recevant 100 mmg. d'extraits thyroïdiens par jour perdent une grande partie de leur glycogène hépatique ; leur foie n'en contient plus que 13,2 mmg. au lieu de 86, 2 avant l'expérience. Mais si on leur fait absorber un gramme de levure de bière concentrée par jour, le taux du glycogène hépatique s'élève au-dessus du taux normal (116,1 mmg au lieu de 86,2). *Les vitamines B interviennent donc dans le maintien et la reconstitution de la réserve glycogénique du foie* que tend à détruire l'hormone thyroïdienne en excès.

L'intensité de la glycogénolyse au cours de l'hyperthyroïdie expérimentale dépend de l'espèce animale, de la dose de thyroïde administrée, de la durée du traitement, de l'alimentation et de l'état de l'animal d'expérience.

— **TENEUR EN LIPIDES** : les dosages chimiques ne révèlent pas de modifications sensibles ; seules ont été signalées l'existence de quelques vacuoles graisseuses cytoplasmiques à prédominance péri-lobulaire.

— **TENEUR EN PROTIDES** : Elle est diminuée. Les « *Eiweisschollen* » ou *granulations protéiques* se déposant dans le protoplasme cellulaire, après apport d'albumines alimentaires, disparaissent du foie, ce qui traduit, d'après WEGELIN et SCHOENHOLZER, l'augmentation excessive du métabolisme azoté.

— **ASPECT HISTOLOGIQUE** : Il nous retiendra quelques instants, car l'étude des teneurs en substances fondamentales ne résume pas toutes nos connaissances sur le foie de l'hyperthyroïdie avec ou sans diabète.

Les lésions histologiques revêtent en général un type assez particulier ; cependant aussi caractéristiques qu'elles puissent être, elles ne sont pas constantes et n'ont pu être obtenues par la totalité des expérimentateurs. Ainsi LAYANI, ASCHKENASY et MIGNOT de même que IVER et WINTER, administrant à leurs animaux des doses relativement peu élevées d'extraits thyroïdiens, n'ont enregistré que des lésions hépatiques inconstantes et peu significatives. DRILL et GUNN ont constaté d'autre part qu'il était possible d'éviter toute altération thyrotoxique du foie en ad-

ministrant à l'animal en plus du régime synthétique très riche une ration supplémentaire de vitamines B.

Si nous nous en référons au travail de GUYE et RUTISHAUSER, les lésions thyrotoxicques « aiguës » peuvent être obtenues aussi bien par l'injection de thyroxine que par l'ingestion de glande de thyroïde fraîche ou de divers extraits thyroïdiens, soit encore par la stimulation de la glande thyroïde telle qu'on l'obtient par l'injection de thyrotrophine. Les lésions hépatiques sont donc indépendantes du produit utilisé et bien en rapport avec l'hyperthyroïdie.

La cellule hépatique dégénère et se nécrose. Les foyers de nécrose siègent primitivement autour des veines centro-lobulaires et progressent ensuite vers la périphérie des lobules. Parfois l'intoxication est rapidement mortelle chez l'animal ; STROM n'aurait constaté de nécrose hépatique que chez les animaux morts spontanément en cours d'expérience. Cependant GUYE et RUTISHAUSER ont pu assister à l'apparition d'images de régénération cellulaire sous forme de cellules multinucléées et de mitoses. La régénération est totale dans les cas heureux ; quelques cellules hépatiques sont alors le siège d'une infiltration graisseuse, mais la stéatose n'est jamais massive ; elle est toujours discrète et localisée, comme nous l'avons vu, électivement aux régions péri-lobulaires. Le mésenchyme du foie peut être intéressé : les lésions caractéristiques sont aux capillaires ; ils sont dilatés, à parois oedémateuses ; le revêtement endothélial prolifère par endroit, ailleurs il se nécrose. L'intoxication thyroïdienne expérimentale aiguë se résume donc en une « hépatite séreuse avec nécrose ».

e) Modalités évolutives.

L'INSULINE utilisée à dose modérée, fait disparaître la glycosurie et maintient normale la glycémie, mais n'a d'action ni sur les troubles métaboliques ni sur les lésions hépatiques (B. HOUSSAY).

Le mécanisme d'action des ANTI-THYROÏDIENS DE SYNTHÈSE reste plus mystérieux : ils réduisent l'hyperfonctionnement thyroïdien, tendent à rétablir l'équilibre métabolique général, et améliorent ou font disparaître la glycosurie. Il semble même que les lésions histologiques du foie régressent : les images de régénération sont plus nombreuses chez les rats thyroxinisés et traités par les antithyroïdiens que chez les rats traités par la seule thyroxine (SECRETAN et BICKEL). De plus, les médicaments antithyroïdiens utilisés isolément ne restent pas sans action sur la morphologie du foie normal. RACHMILEWITZ, ROSIN et DOLJANSKI ont vu apparaître dans le foie du rat, trois jours après l'injection intra-péritonéale de thio-urée, d'assez nombreuses mitoses d'interprétation délicate. Il peut s'agir d'une stimulation spécifique de la cellule hépatique, ou d'un processus réparateur secondaire à des dégâts modérés du parenchyme. Chez d'autres rats, existent une congestion légère centrolobulaire des sinusoides, un début de vacuolisation des cellules de la même région et des altérations modérées de l'endothélium de la veine centrale. SECRETAN, chez les rats traités par l'aminothiazol, a observé des lésions du foie caractérisées par un aspect vacuolaire des travées cellulaires péri-lobulaires avec enri-

chissement en graisse et en glycogène : c'est là un aspect du foie qui nous est familier ; il est caractéristique, comme nous l'avons vu, de l'hyperfonctionnement hypophysaire.

Cette constatation n'est pas une surprise : les anti-thyroïdiens ont une action anti-thyroxinienne, or la thyroxine est un frein hypophysaire permanent, son absence entretient donc un hyperfonctionnement hypophysaire. Les lésions histologiques du foie sont un argument supplémentaire qui confirme, s'il en était besoin, l'existence d'un chaînon hypophysaire dans le mécanisme d'action des anti-thyroïdiens de synthèse. Il est assez paradoxal cependant de constater une amélioration du diabète au moment où s'installe un hyperfonctionnement hypophysaire. Les expériences de HOUSSAY et MARTINEZ ont confirmé, par atténuation du diabète pancréatoprive et alloxanique, l'action plus générale des anti-thyroïdiens. Ces faits donnent une idée de la complexité du mécanisme d'action des anti-thyroïdiens sur le métabolisme des glucides.

Lorsque l'intoxication thyroïdienne expérimentale cesse, tous les symptômes du diabète disparaissent en trois ou quatre jours ; mais si l'intoxication a été prolongée, le diabète peut s'installer définitivement et persister après la phase d'hyperthyroïdie expérimentale.

2° LE DIABÈTE MÉTA-THYROÏDIEN

L'hyperglycémie prolongée de l'hyperthyroïdie comme celle du diabète hypophysaire use les îlots de Langerhans : si les lésions du pancréas sont irréversibles, le diabète est définitif (B. HOUSSAY). Le diabète méthyroïdien est donc un diabète absolument superposable au diabète méthyophysaire de YOUNG.

a) **La symptomatologie** est celle d'un diabète insulino-prive par insuffisance pancréatique comme dans le diabète de SANDMEYER.

b) **Le syndrome humoral diabétique** est d'intensité moyenne.

c) **Les données métaboliques** rappellent le diabète insulino-prive et non pas l'hyperthyroïdie.

d) **Les explorations hépatiques** et surtout les **lésions histologiques** du foie sont caractéristiques ; malheureusement elles ne sont pas constantes et peuvent manquer dans un diabète méthyroïdien authentique. Les lésions hépatiques sont étroitement liées à l'intoxication thyroïdienne chronique telle que la réalise l'administration prolongée aux lapins de faibles doses de thyroxine ; une telle expérimentation a été réalisée par SCIAKY et par GUYE et RUTISHAUSER. Après les lésions de nécrose, des cicatrices scléreuses apparaissent dans le foie. *La sclérose occupe de préférence la zone sous-capsulaire du foie* ce qui explique son aspect ficelé. *Elle siège ensuite sur le tissu de soutien extra et péri-lobulaire.* Il s'agit là d'une *fibrose diffuse* mais sans cirrhose hépatique véritable ; elle n'en est pas moins irréversible.

e) **Les modalités évolutives** sont les mêmes que dans le diabète insulino-prive.

Les lésions hépatiques donnent donc au diabète méta-thyroïdien un aspect bien particulier ; elles signent, à elles seules, l'origine d'un diabète qui, par lui-même, après la régression des symptômes de l'hyperthyroïdie, est peu évocateur d'un stimulus initial précis. Elles font entrevoir, sous un aspect nouveau, les cirrhoses diabétiques.

Les diabètes expérimentaux thyroïdiens sont caractérisés essentiellement par la *coexistence ou la précession des signes d'hyperthyroïdie*. Les *lésions hépatiques et les troubles métaboliques, à l'exception des troubles hydro-carbonés, sont ceux de l'hyperthyroïdie expérimentale*. Le diabète et la fibrose hépatique peuvent être les deux seules manifestations séquelles d'une intoxication thyroïdienne chronique. Si l'existence de signes d'hyperthyroïdie permet de reconnaître facilement l'origine thyroïdienne d'un diabète, de même la fibrose hépatique cicatricielle signe souvent sa nature méta-thyroïdienne.

III. — DIABÉTES THYROÏDIENS HUMAINS

La présence de glucose dans les urines ou la coexistence d'un véritable diabète sucré n'est pas une éventualité exceptionnelle dans l'hyperthyroïdie, elle est par contre très rare dans l'hypothyroïdie et le myxoedème. SCHEPARDSON et WEVER, en 1934, ont colligé les observations de myxoedème et de diabète publiées dans la littérature, ils en ont réuni douze cas. Depuis, quelques observations isolées ont été publiées : ESCAMILLA, LISSER et SCHEPARDSON (1935, un cas), Mac CULLAGH (1942, 5 cas) DAUGHERTY (1941, 1 cas); JOSLIN, ROOT et WHITE (1947, 7 cas). Il est difficile d'établir une relation directe entre myxoedème et diabète ; il paraît s'agir d'une simple coïncidence qui réédite sur le plan clinique les constatations de DOHAN et LUKENS (1938), sur des chats diabétiques et thyroïdectomisés ; que la thyroïdectomie précède ou suive le diabète, elle en atténue toujours les symptômes ; de la même manière, le myxoedème camoufle le diabète. Les observations publiées confirment donc l'antagonisme classique existant entre diabète et insuffisance thyroïdienne.

L'hyperthyroïdie par contre s'accompagne volontiers de troubles du métabolisme du sucre. En réalité, la fréquence de ces troubles varie grandement selon les statistiques : pour JOSLIN et LAHEY en 1928, la proportion globale est de 3,15 % des cas d'hyperthyroïdie ; pour Gilbert DREYFUS et AZERAD en 1930, elle est de 3,4 % ; pour FOSTER et LOWRIE en 1938, de 2,43 % ; pour WELTI en 1944, de 0,62 %. Encore convient-il de faire la part des choses et de bien séparer deux cas :

— *Un trouble latent de la glycorégulation* mis en évidence seulement par des épreuves particulières, quelquefois révélé par une hyperglycémie discrète ou une glycosurie intermittente. L'intensité du trouble glyco-régulateur n'est pas proportionnel au degré de l'hyperthyroïdie.

— *Un diabète vrai* associé à une hyperthyroïdie : il a fait l'objet de travaux importants dont les principaux sont ceux de JOSLIN et LAHEY, de FITZ, de WILDER, de JOHON, de FORSTER et de LOWRIE, de B. HOUS-SAY. Nous nous inspirerons de ces documents pour la rédaction de ce chapitre. Il convient de préciser que ce serait une erreur de considérer le diabète comme symptomatologie habituelle de l'hyperthyroïdie. Il est au contraire rare et à notre sens il ne survient, comme le diabète expérimental, que chez des sujets sensibilisés et aptes par eux-mêmes à répondre à un stimulus diabétogène. C'est ainsi que FOSTER et LOWRIE (1938) ont retrouvé souvent, dans la proportion de une fois sur trois, la notion d'un diabète familial chez les diabétiques hyperthyroïdiens.

a) Symptomatologie.

L'examen clinique révèle des *signes de maladie de BASEDOW évidents* ; presque toujours ils sont antérieurs au diabète : tachycardie et troubles cardio-vasculaires, élévation du métabolisme de base, goître ou adénome thyroïdien, enfin troubles classés, selon les auteurs, comme signes neuro-végétatifs, hypophysaires ou diencéphaliques, exophtalmie, troubles vaso-moteurs, sécrétoires, digestifs, etc... Les *signes de diabète* sont au second plan souvent même ils passent inaperçus. Enfin, il est parfois difficile de faire la part du diabète et de la thyrotoxicose, dans la genèse des symptômes endocriniens, viscéraux ou généraux, *l'amaigrissement* par exemple.

b) Syndrome humoral diabétique.

Le diabète peut revêtir tous les aspects, du plus bénin au plus grave : diabète simple à tolérance élevée, diabète avec acidose pouvant aboutir au coma ; il existe une concordance nette entre les poussées évolutives de l'une et de l'autre affection, en particulier chaque aggravation de l'hyperthyroïdie amènera une accentuation du diabète et inversement, toute amélioration de la première aura un retentissement favorable sur la seconde.

c) Données métaboliques.

Le cholestérol sanguin est directement intéressé : il est très souvent inférieur à la normale ; cette hypocholestérolémie mérite d'être retenue, puisque, chez les diabétiques, le taux du cholestérol est en général élevé ; mais il n'existe pas de corrélation très étroite entre cet abaissement et l'élévation du métabolisme basal.

L'excrétion urinaire de l'azote est augmentée ; le taux des *protides circulants* est au contraire abaissé. Récemment LEWIS et Mac CULLAGH ont étudié, par électrophorèse, les protéines du plasma, chez quatorze hyperthyroïdiens : ils ont constaté une diminution de l'albumine tant en valeur absolue qu'en pourcentage de la valeur des protides totaux du plasma. Parmi les globulines, seule la fraction α est augmentée, chez un certain nombre de malades, les autres fractions ne sont pas modifiées.

Un point important du dysfonctionnement protidique est l'existence d'une *créatinurie spontanée notable*, qui, chez l'adulte, en dehors de la grossesse, revêt une valeur diagnostique incontestable. Le *glutathion oxydé est très diminué*, même dans les cas légers (RIVOIRE et BERMOND) ; cette constatation a une certaine valeur depuis que nous sont connues les expériences de GRIFFITHS sur le diabète urique, nous y reviendrons à propos des diabètes toxiques.

Le métabolisme de l'eau et des électrolytes est très perturbé. Le volume sanguin est accru, les liquides extra-cellulaires mesurés par la diffusion du thiocyanate de sodium sont très augmentés ; la moyenne des résultats s'établit à 28,5 % du poids du corps dans l'hyperthyroïdie, alors que la valeur moyenne chez les sujets normaux est de 21,5 % (CACHERA, LAMOTTE, DARNIS et RAYNAUD). *L'eau libre et l'eau liée aux hématies* est très diminuée comme nous avons pu l'observer chez trois malades atteintes d'hyperthyroïdie mais, sans diabète, que nous avons suivi dans le service de Monsieur le Doyen GIRAUD (GIRAUD, LATOUR, LEVY). Il n'y a, à notre sens, aucune relation définie entre les volumes des liquides extra-cellulaires, la valeur des eaux libre et liée, et le métabolisme basal.

Le métabolisme minéral est peu ou pas perturbé, seule est à signaler l'élévation de la *calciurie* et du *magnésium sérique* lié aux protéines.

Par contre *le métabolisme de l'iode* revêt une importance particulière dans l'hyperthyroïdie ; ici, comme au chapitre du diabète expérimental, nous nous contenterons de signaler *l'élévation de l'iode urinaire ou sanguin* et de rappeler l'intérêt des recherches actuellement poursuivies avec l'iode radio-actif.

d) Explorations hépatiques.

Si les tableaux cliniques d'hépatite aiguë ou d'hépatite chronique ou de grande cirrhose Basedowienne ne sont pas d'observation courante, par contre, les petits signes humoraux d'insuffisance hépatique sont presque constants, mais ils demandent pour être dépistés des épreuves fonctionnelles ou des études histologiques telles que les permettent les ponction-biopsies.

— EXPLORATIONS FONCTIONNELLES. — En étudiant séparément les diverses fonctions du foie on se rend compte qu'il n'en est aucune qui ne puisse être plus ou moins altérée. Les perturbations varient beaucoup d'un sujet à l'autre, elles s'intensifient, dans la règle, avec la gravité de la maladie, mais aucune ne peut être considérée comme constante. LICHTMANN (1941) estime qu'il y a insuffisance fonctionnelle discrète dans 50 à 90 % des cas d'hyperthyroïdie.

Le métabolisme des glucides est trop perturbé par la coexistence du diabète pour que les anomalies des diverses épreuves de lévulosurie provoquée ou de galactosurie provoquée (HIROSE, STRAUSS, LICHTMANN), de galactosémie provoquée (ALTHAUSEN, RIVOIRE) ou de lévulosémie provoquée (KUGELMANN) toujours troublées dans le Basedow sans diabète

aient ici quelque valeur significative, comme test de défaillance de la fonction glycogénique du foie.

Les perturbations du métabolisme protidique, déjà signalées, ont été attribuées, par CRAMER et KRAUSE, par BOOTHBY et SANDIFORD, à des modifications du fonctionnement hépatique. La réaction de TAKATA-ARA, la réaction de Flocculation à la céphaline-cholestérol de HANGER, les réactions de WELTMAN, de MAC LAGAN au thymol ont été anormales dans une proportion de cas qui varie, avec les tests, de 15 à 50 % (RAGINS — BICKEL et RUTISHAUSER — MAHAUX et DELCOURT — LONGO et LOPEZ — PIPER et POULSEN).

La fonction biliaire est toujours perturbée. L'urobilinurie est manifeste et élevée chez les malades atteints de thyrotoxicose ; même chez les sujets en parfait équilibre circulatoire (BICKEL et RUTISHAUSER — REY), elle subit des variations strictement parallèles à l'évolution clinique de la maladie. La *bilirubinémie* est augmentée, ce qui confirme les résultats obtenus par la recherche de l'urobilinurie (BICKEL et RUTISHAUSER).

L'étude de la fonction chromogogue par les épreuves de la phénol-tétrachlorephthaléine (YOUMANS et WARFIELD), de la bromosulphaléine (MADDOCK) ou du rose Bengale (GUYE) est anormale dans une proportion de cas oscillant de 43 à 61 %.

La fonction antitoxique est troublée avec une grande fréquence ; l'épreuve de Quick (élimination d'acide hippurique après administration d'acide benzoïque) serait l'épreuve la plus sensible chez les hyperthyroïdiens, puisqu'elle est positive dans 50 à 87 % des cas selon les auteurs (BARTELS — BOYCE, Mac IVER, SCHMITT, WALSH et CHESTY — HAINES, MAGATS et POWER). Malheureusement son interprétation est délicate chez les diabétiques. *La réaction à la novocaine-estérase* présenterait un certain intérêt, mais non encore confirmé (DEROT). Le *taux de prothrombine* est enfin très souvent abaissé chez les hyperthyroïdiens (PICCINI et BONACCORSI).

Les explorations fonctionnelles du foie montrent, avec évidence, l'existence d'une fragilité hépatique dans tous les états d'hyperthyroïdie. L'étude histologique concrétisée par des dosages biochimiques, permet de fixer sur une base anatomique les troubles observés.

— **TENEUR EN GLYCOGÈNE.** — Aucun dosage direct de glycogène n'a été réalisé dans le diabète thyroïdien (B. HOUSSAY, 1944). L'étude du glycogène sur coupes histologiques colorées au camin de Best, nous a permis de constater, avec P. CAZAL, chez quatre hyperthyroïdiens non diabétiques, *l'inégale répartition du glycogène au sein du lobule hépatique.* La charge est presque toujours très nettement péri-lobulaire ou péri-portale, ce qui traduit une glycogénolyse centro-lobulaire ; dans l'ensemble la charge glycogénique est faible.

— **TENEUR EN LIPIDES.** — Jusqu'à ce jour elle n'a pas été appréciée par dosages chimiques. L'existence d'une *stéatose* a été signalée par certains auteurs ; nous l'avons retrouvée deux fois sur quatre malades explorés par ponction-biopsie ; nous reviendrons sur ces faits dans un instant.

— ETUDE HISTOLOGIQUE. — Les lésions découvertes à l'autopsie de maladies de Basedow ont fait l'objet d'études de WEGELIN (1926), WELLER (1930), RÖSSLE (1933), BEAVER et PEMBERTON (1933), HABAN (1933), CAMERON et KARUNARXTNE (1935), HEINEMANN (1936), Mac IVER (1942), STROM (1942), GUYE et RUTISHAUSER (1947) Le caractère dominant macroscopique est *l'atrophie du foie* toujours proportionnellement plus marquée que la chute de poids de l'organisme entier. L'examen histologique révèle *une atrophie des cellules hépatiques* accompagnées parfois de sclérose du mésenchyme.

L'hépatite hyperthyroïdienne se traduit par :

Des nécroses à point de départ centro-lobulaire, qui s'étendent à de larges surfaces parenchymateuses et peuvent même réaliser, dans les cas les plus sévères, une véritable atrophie jaune aiguë ou subaiguë du foie.

Des altérations des capillaires sanguins qui sont dilatés avec endothélium nécrosé et oedème des espaces péri-capillaires ; c'est le tableau histologique d'une hépatite ou plutôt d'une « *hépatose séreuse avec capillarite toxique* » (BICKEL et RUTISHAUSER).

Une sclérose mésenchymateuse : Elle est caractérisée par sa richesse en fibres élastiques, en fibres collagènes et en éléments inflammatoires. La fibrose résulte vraisemblablement d'un double processus (HIMSWORTH) : le premier est de type réactionnel et précoce, il consiste en une hyperplasie conjonctive des espaces portes et de la capsule du foie, contemporaine des premières atteintes toxiques de la cellule hépatique. Le second est de type cicatriciel ; c'est la conséquence de lésions nécrotiques qui ont dépassé le cadre des lobules ; il bouleverse l'ordonnance du parenchyme hépatique et renferme souvent, au sein de la fibrose, des néo-canalicules biliaires.

Longtemps ont été discutés le rôle de la stase et l'intervention du facteur cardiaque dans l'installation de la nécrose centro-lobulaire et de la sclérose hépatique. Au cours de recherches récentes, MOSCHCOWITZ a montré que l'augmentation de la vitesse circulatoire dans l'hyperthyroïdie s'accompagnait d'une difficulté d'égénéralisation de la pression artérioporte dans les régions péri-lobulaires, et qu'il en résultait la formation, à la périphérie des lobules, de curieuses flaqes de sang très différentes de la stase centro-lobulaire des cardiaques. Peut-être ces foyers sont-ils l'origine d'un processus sclérogène réactionnel, non superposable à la cirrhose cardiaque habituelle.

Les lésions histo-pathologiques que nous venons de décrire correspondent, semble-t-il, à des cas particuliers d'hyperthyroïdie caractérisés par la gravité de leur évolution, et leur dénouement toujours fatal. On est surpris en effet de constater, dans une maladie ne comptant aucun signe clinique de dysfonctionnement hépatique, des lésions du foie aussi importantes ; le foie prélevé par ponction-biopsie permet une étude plus systématique de tous les cas d'hyperthyroïdisme depuis les formes les plus bénignes jusqu'aux formes les plus sévères. PIPER et POULSEN (1947) l'ont entreprise chez 15 hyperthyroïdiens ; ils ont été étonnés de ne trouver que des lésions discrètes presque insignifiantes : légère stéatose dans

trois cas, fines traînées de cellules sombres comme dans l'irritation chronique (cinq cas), légère infiltration de cellules rondes (deux cas). Une fois seulement le développement d'un tissu conjonctif hyalin pouvait permettre de parler de cirrhose au début. Dans cinq cas enfin, le parenchyme était normal. Avec P. CAZAL, nous avons étudié le parenchyme hépatique de quatre hyperthyroïdies d'intensité moyenne mais sans diabète. Les lésions les plus constamment observées portent sur les noyaux des cellules hépatiques (quatre fois) : *anisocaryose franche, présence de noyaux vacuolaires*, jamais aussi abondants que dans certaines formes de diabète, mais assez nombreux pour ne pas échapper à un examen microscopique rapide. En second lieu, nous y avons insisté, *le glycogène est peu abondant, inégalement réparti et toujours à prédominance périlobulaire*. De façon plus inconstante, nous avons noté une *infiltration diffuse, en nappe et en nodule, de lymphocytes et d'histiocytes* (un cas), une surcharge pigmentaire centro-lobulaire (un cas), une congestion des sinusoides avec atrophie de stase au début (un cas), enfin une *stéatose parcellaire minime à grosses vacuoles dans les parties périphériques du lobule* et à petites vacuoles dans la région centrale (deux cas). Nous n'avons jamais observé de cirrhose.

Si nous avons décrit ces lésions avec quelques détails bien qu'elles aient été observées dans des hyperthyroïdies sans diabète, c'est parce que, en raison de l'unicité de l'hormone thyroïdienne, il paraît difficile d'admettre des lésions hépatiques d'un autre ordre lorsqu'il y a coexistence d'un diabète. *Les lésions histologiques du foie dans le diabète hyperthyroïdien sont donc très variables ; des formes bénignes aux formes graves, on trouve :*

— *une hépatite parenchymateuse minime* caractérisée par une anisocaryose, des noyaux vacuolaires, une stéatose périportale, une glycogénolyse centro-lobulaire ;

— *une hépatite nécrosante centro-lobulaire*, à l'occasion de décharges thyroïdiques brutales ;

— *une cirrhose hyperplasique diffuse* dans quelques cas particuliers.

e) Modalités évolutives.

Les diverses modalités évolutives du diabète thyroïdien sont complexes. Parfois *diabète et hyperthyroïdie évoluent parallèlement* ; il n'est pas rare de voir coïncider des poussées évolutives de l'une et de l'autre maladie. D'autre fois, les deux affections, à l'opposé, évoluent pour leur propre compte, indépendamment l'une de l'autre. Il est intéressant d'envisager ici l'action des diverses thérapeutiques anti-thyroïdiennes sur le cours du diabète.

— RÉGIME ET INSULINE : La glycosurie et la glycémie obéissent au régime ; elles diminuent ou disparaissent avec la restriction des hydrates de carbone, augmentent au contraire avec un régime riche en glucides. L'insuline agit de même et améliore l'état diabétique. *Les doses utiles sont très variables* selon la gravité du diabète : quelquefois minimales, d'autres fois tellement considérables qu'elles laissent supposer l'existence d'une

TABLEAU V : DIABÈTE

		DIABÈTES THYROÏDIENS EXPÉRIMENTAUX		
		DIABÈTE THYROÏDIEN		
		<i>Avant traitement</i>	<i>Après Insuline</i>	<i>Après anti-thyroïdies</i>
SYMPTOMATOLOGIE		Hyperthyroïdie expérimentale. Élévation du métabolisme de base. Polyurie abondante.	Camouffle le diabète, ne modifie pas l'hyperthyroïdie	Améliorent le diabète font disparaître l'hyperthyroïdie
SYNDROME HUMORAL DIABÉTIQUE		Diabète bénin : Hyperglycémie modérée, glycosurie moyenne, pas de céto-acidose.		
DONNÉES MÉTABOLIQUES	<i>Lipides</i>	Lipides totaux normaux. Cholestérol libre et estérifié : abaissés.	Pas de changements très appréciables	Normaux
	<i>Protides et corps azotés</i>	Hyperazoturie. Créatinurie. Hyperprotidémie.		Amélioration
	<i>Divers</i>	Phosphaturie et calciurie élevées. Magnésium précipitable sérique élevé. Iodémie (ultra-filtr. et organique) élevée.		Amélioration
EXPLORATIONS HÉPATIQUES	<i>Charge glycogénique</i>	Très diminuée	Moyenne	Normale ou élevée
	<i>Charge Lipidique</i>	Très légère stéatose péri-lobulaire.	— id —	Stéatose péri-lobulaire
	<i>Particularités histologiques</i>	Nécrose centro-lobulaire ; images de régénération ; Capillarité oedémateuse.	— id —	Cicatrice fibreuse ; régénération
	<i>Explorations fonctionnelles</i>			

THYROÏDIEN

DIABÈTES THYROÏDIENS HUMAINS				
DIABÈTE MÉTA- THYROÏDIEN	DIABÈTE THYROÏDIEN PROPREMENT DIT			DIABÈTE POST- THYROÏ- DIEN
	<i>Avant traitement</i>	<i>Insuline</i>	<i>Anti-thyroï- diens</i>	
identique	Hyperthyroïdie franche. Syndrome diabétique très variable.	— id —	Etat normal	Son existence n'est pas certaine
au	Plusieurs éventualités : Diabète bénin. Diabète acidotique, insulino-sensible ou résistant.	Camoufle en général le diabète	Tantôt amélioré tantôt sans effet sur le diabète	
Diabète				
insulino-	Hypercholestérolémie.	— id —	Normal	
privé	Hyperazoturie - créatinurie. Hyperprotidémie - hypoalbuminémie. Hyperglobulinémie α - glutathion oxyde diminué.	— id —	Normal	
de				
andmeyer	Volume sanguin accru. Hypercalciurie-Magnésium sérique élevé. Hyperiodurie et hyperiodémie.	— id —	Normal	
normale ou diminuée	Diminuée. Prédominance péri-lobulaire.	Normale	Normale	
normale ou légère stéatose centro-lobul.	Légère stéatose périlobulaire.	— id —	— id —	
Sclérose diffuse	Formes sévères : nécrose centro-lobulaire, capillaire, sclérose mesenchymateuse. Formes moyennes : anisocaryose, noyaux vacuolaires, infiltration lympho-hystrocytaire.	— id —	— id —	
	Urobilinurie, hyperbilirubinémie. Prothrombine abaissée. Tests sérologiques : positifs.			

substance contra-insulinique d'origine thyroïdienne probablement (CHARVAT, POLLACK, STRAUSS). *L'insuline reste toutefois sans action sur le syndrome humoral métabolique et très probablement sur les lésions hépatiques.* Elle camoufle le diabète sans modifier l'hyperthyroïdie.

— THÉRAPEUTIQUES ANTITHYROIDIENNES : Leur action est très variable selon les cas. *Certains diabètes sont très améliorés parfois même guéris par la thérapeutique anti-thyroïdienne*, mais ils réapparaissent dès que cesse la thérapeutique. AZERAD a vu, chez un de ses malades, à diverses reprises, la glycosurie s'annuler après amélioration de l'hyperthyroïdie par le *traitement iodé et la cure de repos*. Chez des malades de FITZ, M. LABBE, Gilbert DREYFUS, un traitement identique du syndrome thyroïdien a permis l'amélioration du diabète. *La thyroïdectomie subtotale a*, de même, dans quelques cas, entraîné la disparition totale et définitive du diabète (BUCHANAN — CRILLE — ROHDENBURG — O'DAY — FITZ — JOHN — WILDER — INTRONA — MALAMUD et JUSSEM — JOSLIN et LAHEY — WELTI — WISMER, etc...). Quant à *l'action des antithyroïdiens de synthèse* (Aminothiazol, thiouracil ou homologue), les documents sont encore trop peu nombreux pour apprécier leur action. REVENO, DUNLOP, GREENHOUSE, FREI ont observé quelques cas de glycosurie guéris par cette thérapeutique.

L'amélioration n'est cependant pas de règle avec le traitement antithyroïdien. Dans certains cas, le diabète n'est pas influencé bien que l'hyperthyroïdie soit réduite (JOSLIN et LAHEY — WOOD — TISSIN). D'autres fois, enfin, le traitement antithyroïdien et notamment l'intervention chirurgicale aggrave momentanément le diabète (JOSLIN — RENARD). Cette aggravation peut aboutir au coma acidotique, parfois mortel comme dans les cas rapportés récemment par HERBERT et TREPSAT et WELTI (1944).

Les lésions hépatiques enfin sont plus, liées à l'hyperthyroïdie qu'au diabète ; elles sont réversibles par les traitements antithyroïdiens, le foie est alors celui d'un diabète insulino-prive. Une mention spéciale doit être réservée aux antithyroïdiens de synthèse et notamment à l'aminothiazol dont l'hépatotropisme paraît bien difficile à nier. L'aminothiazol déclenche de temps à autre des hépatites ictériques aiguës. Les observations publiées sont très nombreuses : AZERAD, DE BRUX, NATAF, HOUSSAY, MESSIMY, BOULET et SERRE, etc...). AZERAD a qualifié de tels ictères de « thyrothérapeutiques ». Il est curieux de rapprocher l'amélioration du diabète et l'aggravation des lésions hépatiques sous l'action des thérapeutiques anti-thyroïdiennes.

Le diabète thyroïdien se présente avec un cachet très particulier par les signes cliniques, accessoirement par les modifications métaboliques et par les lésions histologiques hépatiques qui l'accompagnent. Quoique rare, il représente une des formes les mieux connues et les mieux explorées des diabètes endocriniens. Cependant, chez l'homme, comme chez l'animal, l'hyperthyroïdie n'est diabétogène, semble-t-il, que sur des terrains spéciaux prédisposés au diabète.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ALTHAUSEN T.L. et STOCKHOLM M. Influence of the thyroid gland on absorption in the digestive tract. *Ann. J. Physiol.* 123. 577. 1938.
2. — ASHER I. et DURAN M. Das verhalten von normalen, mit Schilddrüsensubstanz und schilddrüsenbosen Ratten gegen reinen Sauerstoffmangel. *Biochem. Ztschr.* 106. 254. 1920.
3. — AZERAD E. Les hyperthyroïdies. E.M.C. Glandes endocrines. 10.004 A. P. I à 15 et 10.004 C. 1 à 12.
4. — AZERAD E. et BERTHAUD. Ictères thyro-thérapeutiques. *B. M. Soc. Med. Hop. Paris*, 5 novembre 1948.
5. — BARTELS E.C. Liver function in hyperthyroidism as determined by hippuric acid test. *Ann. Int. med.* 12. 652-74. Novembre 1938.
6. — BEAVER D.C. et PEMBERTON J. de J. The pathologic anatomy of the liver in exophthalmic goiter. *Ibid.* 7. 687. 1933.
7. — BICKEL G. et RUTISHAUSER E. Le foie des hyperthyroïdiens. *Congrès Français de méd.* Genève 1949. p. 184-209.
8. — BOOTHBY W.M., SANDIFORD I., SANDIFORD K. et SLOSSE J. The effect of thyroxin on the respiratory and nitrogenous metabolism of normal and myxedematous subjects. *Ergebn. Physiol.* 24. 728 - 756. 1925.
9. — BOULET P., SERRE H., VEDEL A., VALLAT G. et SALVAING J. Ictère grave mortel, déclenché par un traitement à l'aminothiapol. *Soc. de méd. et biol. Montpellier.* Avril 1948.
10. — BREHANT J. Des affections chirurgicales de la thyroïde des surrénales dans leur rapport avec la maladie diabétique. *Afrique Franc. Chir.* 4/4. 297-301. 1946.
11. — BRIGNONE R.F. Acción del hipertiroïdismo sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Thèse Buenos-Aires. 1944.
12. — BROWN et MECRAY. Les protéines sériques avant et après opération pour hyperthyroïde. *Endoc.* 12/8. 302-306. mars 1938.
13. — CACHERA R., LAMOTTE M., DARNIS F. et RAYNAUD J. Etude de l'hydratation extra-cellulaire dans l'hyperthyroïde. *B. M. Soc. med. Hop. Paris.* 29 avril 1949.
14. — CACHERA R., LAMOTTE M., DARNIS F. et REYNAUD J., Action du traitement de l'hyperthyroïdie sur les liquides extra-cellulaires. *Ibid.*
15. — CAMERON G.R. et KARUNARTNE W.A.E., Modification du foie dans le goître exophthalmique. *J. Path. Bact.* 41. 267. 1935.
16. — CARASCO FORMIGUERA R. Metathyroïd-alloxan diabetes. *J.A.M.A.* 127. 482. 1945.
17. — CRAMER W. et KRAUSE R.A. The relation of the thyroid gland to carbohydrate metabolism. *Proc. Roy. Soc. Biol.* 86. 550. 1913.
18. — CRILLE G.W. The kinetic drive, its phenomena and its control. *Med. J. Rec.* 102. 858. 1915.

19. - DECOURCY J. et DECOURCY C. Pathologie et chirurgie de la thyroïde. Thomas édit. Springfield 1949. 473 p., 93 fig.
20. - DEROT M. La réaction à la novocaïne-estérase, dans les affections thyroïdiennes. *B.M. Soc. Med. Hop. Paris*, 29 octobre 1948.
21. - DOHAN F.C. et LUKENS F. D. W. Effect of thyroidectomy upon pancreatic diabetes in cats. *Am. J. Physiol.* 122/2. 367. 1938.
22. - DREYFUS G.A.S. L'hyperthyroïdisme et son traitement. Thèse Paris 1930.
23. - DRILL V.A. Interrelation between thyroid function and vitamin metabolism *Physiol Rev.* 23. 355. 1943.
24. - DRILL V.A. et GUNN F.D. Hepatic lesions and experimental hyperthyroidism. *Endoc.* 35. 377. 1944.
25. - DRILL V.A., OVERMAN R. et SHAFFER C.B. Effect of B vitamins on liver glycogen of thyroid-fed rats. *Endoc.* 31. 245. 1942.
26. - DUMONT-PALLIER (M.), Goître exophtalmique et glycosurie chez la même malade. *C. R. Soc. Biol.* 19. 116. 1867.
27. - ESCAMILLA, LISSER et SCHEPARDSON. Myxoedema and diabetes *Ann. Int. med.*, 9. 297. 1935.
28. - DE FINIS M. L., et HOUSSAY B.A. Tiroïdes y diabetes en el perro. *Rev. Soc. Argent. Biol.* 19. 94. 1943.
29. - FITZ R. The relation of hyperthyroidism to diabetes mellitus. *Arch. Int. med.* 27. 305. 1921.
30. - FOSTER D.P. et LOWRIE W.L. Diabetes mellitus associated with hyperthyroidism. *Endoc.* 28/6. 681. 1938.
31. - FREI. Morbus Basedow mit schweren acidotischen diabetes mellitus. *Gastroenterologia.* 72/5. 341. 1947.
32. - GIRAUD G. LATOUR H., LEVY A. et ABOUDARAM P., L'eau des hématies au cours des affections thyroïdiennes. *Congrès Français de médecine.* Genève 1949., p. 152-160.
33. - GREENHOUSE. Diabetes and hyperthyroidism. Effect of propylthiouracil on diabetes mellitus complicated by hyperthyroidism. *Connecticut state med. J.* 12/8. 713-714. 1948.
34. - GUYE P. Le foie des hyperthyroïdiens. Travail couronné par la Faculté de médecine de Genève, 1942.
35. - GUYE P. et RUTISHAUSER E., Les lésions anatomiques et histologiques du foie dans l'intoxication thyroïdienne expérimentale et dans l'hyperthyroïdisme. *Ann. Anat. Pathol.* 17. 1 Janvier 1947.
36. - HABAN G. Modifications hépatiques de l'hyperthyroïdie expérimentale. *Beitr. Path. anat. allg. path.* 95. 579-589. Septembre 1935.
37. - HEINEMANN P.K. Zur frage des Vorkommens einer serösen hepatitis beim Menschen. *Ibid.* 99. 1-15. 1936.
38. - HERBERT J.J. et TREPSAT P. Diabète grave après thyroïdectomie pour maladie de Basedow. *Mem. Acad. Chir.* 22-23. 295-97. 1944.
39. - HIMSWORTH H.P. Lectures on the liver and its diseases. Oxford. Blackwell 1947.
40. - HOUSSAY B.A. Acción de la tiroïdes sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y en la diabetes. Buenos-Aires « El Atenéo » 1945., 136 p.
41. - HOUSSAY B.A. Recent progress in hormone research. *Acad. Press. Juc. publishers N. Y.* II. 277-291. 1948.
42. - HOUSSAY B.A. Vitamins and hormone IV., 188-206. 1946.

43. — HOUSSAY B.A. et MARTINEZ C. Prevención y curación de la diabetes aloxánica por tiouracilos o cisteína. *Rev. Soc. Argent. Biol.* 24/2, 63-72, 1948.
44. — HOUSSAY B.A. et MARTINEZ C. Acción preventiva o curativa por los tiouracilos o la cisteína de la diabetes por pancreatoclectomia subtotal. *Ibid.* 24/2, 123-129, 1948.
45. — JOHN H.J. Hyperthyroidism showing carbohydrate metabolism disturbances; 10 years study and follow-up of cases. *J.A.M.A.* 99, 620, 1932.
46. — JOSLIN E.P. et LAHEY F.H. Diabetes and hyperthyroidism. *Am. J. Med. Sc.* 176, 1, 1928.
47. — JOSLIN E.P., ROOT H.F. WHITE P. et MARBLE A. The treatment of diabetes mellitus. Philadelphia 1940. Lea et FEBRIGER.
48. — KUGELMANN B. Über Störungen in Kohlehydratstoffwechsel beim morbus Basedow. *Klin. Wschr.* 9, 1533-1534, 1 août 1930.
49. — LABBE M. Diabète et goître exophtalmique. *Ann. de Med.*, 7, 95, 1920.
50. — LAYANI F., ASCHKENASY A. et MIGNOT J. La thyrotoxicose expérimentale chronique du cobaye. Le système hématopoïétique, le foie, la rate, et les glandes endocrines. *Soc. Endoc.* 28 novembre 1946.
51. — LEWIS L. A. et Mac CULLAGH. Analyse par électrophorèse des protéines du plasma dans l'hyper et l'hypothyroïdisme. *Am. J. Med. Sc.* 208, 727-735, décembre 1944.
52. — LICHTMAN S.S. La fonction hépatique dans l'hyperthyroïdie avec référence spéciale au test de tolérance au galactose. *Ann. int. med.* 14, 1199 - 1215, 1941.
53. — LONGO et LOPEZ. Le comportement du foie dans les thyrotoxicoses (études fonctionnelles). *Prensa Med. Argent.* 32/21, 943, 25 Mai 1945.
54. — LUKENS F.D.W. et DOHAN F.C. The relative glycosuric effect of thyroid and anterior pituitary. *Am. J. Physiol.* 129, 408, 1940.
55. — Mac CONNELL, FROST, WILBUR et ROSE. Le traitement de la thyrotoxicose par l'aminothiazol (23 cas). *J. Clin. endoc.* 812-819, Décembre 1947.
56. — Mac IVER M. A. Liver change in hyperthyroidism. *Surgery.* 12, 654, 1942.
57. — Mac IVER M.A. et WINTER E.A. Deleterious effects of anoxia on the liver of the hyperthyroid animal. *Arch. Surg.* 46, 171-185, Février 1943.
58. — MAHAUX J. L'équilibre de répartition des graisses, des protéines, et de l'eau dans la maladie de Basedow. Le rôle du principe hypophysaire « thyroestimulant » dans le syndrome infiltration aqueuse palpébrale et tissulaire, hypercholestérolémie des hyperthyroïdies réduites par le thiouracil. *Acta clinica Belgica.* 4/2, 111-114, Mars-avril 1949.
59. — MAHAUX J. Essai de physiopathologie thyro - hypophysaire, 268 p. 1949.
60. — MAHAUX J. et DELCOURT R., Evolution de la cholestérolémie, de la réaction de Hanger et du thymol-test chez les Basedowiens traités par le thiouracile. Le syndrome exophtalmie œdémateuse-hypercholestérolémie. *Soc. Endoc.* 20 octobre 1949.
61. — MALAMUD T. et JUSSEM B. Un caso de hipertiroïdismo y diabetes. Tiroidectomia, curación aparente de la diabetes. *Rev. Assoc. Med. Argent.* 904, 1936.

62. — MEANS J.H. The thyroïd and its diseases. Lippincott. Philadel-
phia., 93 p. 1937.
63. — MESSIMY R. Résultats d'une enquête sur les ictères survenant au
cours d'un traitement par les antithyroïdiens de synthèse. La revue
du foie 7/4. 125-146. Juillet-août 1948.
64. — MORGANS M. Effets toxiques de la thiourée, du thiouracil, méthyl-
thiouracil et aminothiazol, dans la thyrotoxicose. *Lancet*. I. 519.
19 avril 1947.
65. — MOSCHCOWITZ E., Pathogenesis of cirrhosis of liver occuring in
patients with diffuse toxic goiter. *Arch. Int. Med.* 78. 497-530.
Novembre 1946.
66. — O'DAY J.C. Carbohydrate tolerance in hyperthyroidism. *Surg.*
Gynec. Obst. 22. 206. 1916.
67. — PARHON M. Sur la teneur en glycogène du foie et des muscles chez
les animaux traités par des préparations thyroïdiennes. *J. Phy-
siol. Path. Gen.* 15. 75. 1913.
68. — PICCININI P. et BONACCORSI R. L'Ipotrombinemia nel Morbo di
Basedow. *Il progresso Medico* 3/2. 328-330. 15 juin 1947.
69. — PIPER J. et POULSEN E. Bipopie du foie dans la thyrotoxicose. *Ac-
ta Med. Scand.* 127/5. 439-447. 1947.
70. — RACHMILEWITZ M. - ROSIN A. - DOLJANSKI L. Mitoses dans les
foies de rats traités par la thiourée. *Proc. Soc. Exper. Biol. a.
med.* 66. 153-154. Octobre 1947.
71. — RAGINS A. B. Value of Takata-Ara reaction as diagnostic and pro-
gnostic aid in cirrhosis of liver. *J. Labor. a. clin. med.* 20. 902-913.
Juin 1935.
72. — RAWSON R. W. et Mac ARTHUR J. W. L'iode radio-actif son em-
ploi dans l'étude de la physiologie de la thyroïde. *J. clin. endoc.*
7/4. 236-263. Avril 1947.
73. — RENARD C.H. Thyroïdectomie et diabète. *Acta clinica Belgica* 2/3.
245-247. 1947.
74. — RETZLAFF. Sur la présence des lésions hépatiques dans la maladie
de Basedow. *Eschr. Klin. med.* 132/4. 527-537. 6 août 1937.
75. — REVENO W.S. Action du thiouracil sur le diabète sucré compliqué
d'hyperthyroïdie. *Am. J. Med. Sc.* 211/2. 174-180. 1946.
76. — REY A.M. Las perturbaciones hepáticas en los enfermos de tiro-
toxicosis. Thèse Buenos-Aires 1940.
77. — RIVOIRE R. Les troubles hépato-vésiculaires dans l'hyperthyroï-
die. *Arch. med. Gen.* I-8. 1939.
78. — ROHDENBURG G.L. Thyroïd diabetes. *Endoc.* 4. 63. 1920.
79. — ROSSLE R. Über die Veränderungen der Leber beider Basedows-
chen Krankheit und ihre Bedeutungen für die Entstehung andeogrgr ansk-
lerosen. *Virchows arch. f. Path. Anat. u. Physiol.* 291. I. 1933.
80. — SCHMIDT, WALSCH et CHESTY. Insuffisance hépatique dans le
goître toxique et son traitement. *Surg. gyn. obst.* 4.73. Octobre 1941.
81. — SCHOENHOLZER G. Der Einfluss des thyroxins auf die Eiweisspei-
cherung in der Leber. *Bertr. path. anat. u. allg. Pathol.* 97. 526-544.
1936.
82. — SCIACKY I. Hyperthyroïdisme expérimental chez différentes espè-
ces animales. *Ann. Anat. Pathol.* 15. 165-199. 7 avril 1938.
83. — SEALY Role de l'infection dans la pathogénie de la nécrose du foie
au cours de l'hyperthyroïdie. *Ann. Surg.* 110/6. 851-59. Décem-
bre 1942.

84. — SECRETAN P. et BICKEL G. Communication au 27^e Congrès Français de médecine 29 septembre-1^{er} octobre 1949.
85. — SOSKIN S. et LEVINE R. Recent advances in physiology of the thyroid and their clinical application, *Arch. Int. med.* 74. 375. 1944.
86. — SCRIVER de M. Insulin resistance complicated by hyperthyroidism. *Canad. med. ass. J.* 58/6. 596-600. 1948.
87. — WEGELIN C. On the antagonism between thyroxine and vitamine A. *Trans. Third. Intern. Goiter Conf. and the am. Ass. for the study of goiter.* 431. 1938.
88. — WEINER J.G. Thyrotoxicosis with normal basal metabolic rate. Normal cardiac rate, hyperglycemia and acidosis. *Med. Rec.* 160/11. 665-667. 1947.
89. — WELLER C.V. Hepatic pathology in exophthalmic goiter. *Ann. Int. med.* 7. 543. 1933.
90. — WELTI H. Troubles du métabolisme des hydrates de carbone dans la maladie de Basedow. *Ann. Endoc.* 5/3. 152-155. 1944.
91. — WILDER R.M. Hyperthyroidism, myxedema and diabetes. *Arch. Int. med.* 38. 736. 1926.
92. — WISMER B. Hyperthyroidisme et diabète *Schweiz med. Wochen* 5. 5 février 1949.
93. — WOLFSON H. Alleged antagonistic action of internal secretions of pancreas and thyroid. *Ann. J. Physiol.* 81. 453. 1927.
94. — WOOD G.T.H. Hyperthyroidism and diabetes. *South. Med. a. Surg.* 109/8. 261-263. 1947.
95. — YOUNG J.B. et WARFIELD L.M. Liver injury in thyrotoxicosis as evidence by decrease functional efficiency. *Arch. Int. Med.* 3. 1. 1926.

CHAPITRE VI

DIABÈTES TOXIQUES

Le diabète d'origine toxique est de connaissance très récente : c'est en effet en 1943, que l'Anglais SHAW DUNN a, le premier, signalé que l'alloxane exerçait une action nécrosante sur les cellules langheransiennes du lapin. Dès 1943, ces constatations furent confirmées par divers auteurs chez la plupart des espèces animales. Depuis, la notion de diabète chimique ou toxique s'est considérablement développée : de nombreuses substances chimiquement voisines de l'alloxane (méthylalloxane, alloxantine, acide dialurique etc...) se sont révélées douées de pouvoir diabétogène. BRUCKMANN et WERTHEIMER, LUKENS leur ont consacré publications et monographie. Parmi elles, il convient de faire une part toute spéciale à l'acide urique (l'alloxane est, rappelons-le, un produit d'oxydation de l'acide urique) ; en 1948, GRIFFITHS réussissait à provoquer un diabète sucré chez le lapin par injection intra-péritonéale d'acide urique, après avoir abaissé par un régime approprié le taux du glutathion. L'importance doctrinale d'une telle découverte n'échappe à personne ; elle permet de rapprocher deux diathèses voisines, la diathèse neuro-arthritique, et la diathèse diabétique ; elle confirme sur le plan expérimental, les constatations des vieux cliniciens qui, depuis longtemps, pensaient, de par l'observation méthodique de malades, de familles, de descendance, qu'il existait un lien entre le « rhumatisme », « la goutte », « l'arthritisme », « le diabète ». Le trait d'union est maintenant connu : au cours du métabolisme des nucléo-protides et donc de l'acide urique, apparaissent des produits intermédiaires à tropisme varié : tropisme artériel, tropisme articulaire, tropisme langheransien, etc...

Une autre découverte importante est la réalisation d'un diabète par injection intra-péritonéale répétée de glucose. Après les essais de HOMANS — de ALLEN — de DOHAN, FISH et LUKENS — de JACOBS et COLWELL — de ASTWOOD, FLYNN et KRAYER, les expériences les plus démonstratives sont dues à DOHAN et LUKENS chez le chat : le diabète, chez trois chats sur trente-cinq, fut définitif ; il persista même après interruption des injections de glucose. Ces séries d'expériences donnent une confirmation éclatante d'une notion capitale, en matière de diabète, l'importance de l'usure insulaire : l'effondrement de la fonction langheransienne est certes,

depuis longtemps suspecté, pour expliquer les diabètes extra-pancréatiques ; de nombreux auteurs pensent que l'hyperglycémie est le facteur primordial dans l'établissement des lésions insulaires produites, par exemple par l'extrait diabétogène de lobe antérieur ; d'autres se sont faits les défenseurs d'une action toxique propre des mêmes extraits pour les îlots langheransiens. L'utilisation d'une substance hyperglycémisante mais non toxique, comme le glucose, prouve bien que les îlots surmenés risquent de s'épuiser et de ne plus récupérer leurs fonctions antérieures.

Le chapitre des diabètes chimiques vient à peine de s'ouvrir et déjà on aperçoit toute une perspective de recherches, dont on a peine à mesurer l'importance. Notre but n'est pas ici de faire une revue d'ensemble de cette question dont l'étude n'est encore qu'au début. Nous nous proposons de tirer des faits expérimentaux, les données symptomatiques, humorales et histologiques susceptibles de s'appliquer aux diabètes humains.

Dans cet esprit nous envisagerons successivement le mieux connu des diabètes toxiques, le diabète alloxanique, et ensuite les diabètes toxiques humains.

I. — DIABÈTE ALLOXANIQUE EXPÉRIMENTAL

L'action diabétogène de l'alloxane a été confirmée dès 1943, chez la plupart des espèces animales : le rat (DUNN et Mac LETCHIE), le lapin (BAILEY et BAILEY), le chien (GOLDNER et GOMORI), le singe (BARNERJEE), le pigeon (GOLDNER et GOMORI), le tourtereau (GARCIA RAMOS), la chèvre (de MOUR et VUYLSTEKE) etc... Les doses utiles pour obtenir le diabète sucré varient avec les espèces : chez le lapin, la dose est de 150 mgs par kg et par voie veineuse ; chez le chien, de 50 mgs par kg et par voie veineuse. Le diabète alloxanique est à peu près stéréotypé dans toutes les espèces.

a) Symptomatologie.

L'installation du diabète peut se schématiser en plusieurs phases :

— PREMIÈRE PHASE D'HYPERGLYCÉMIE : Le diabète *se révèle de façon très brutale*, 24 à 48 h. après l'injection ; il se traduit par de la polyurie, de la polydipsie, et dans la majorité des cas de la polyphagie avec perte de poids.

— DEUXIÈME PHASE D'HYPOGLYCÉMIE : L'intensité en est variable, parfois elle ne s'extériorise par aucun symptôme évident (JOSLIN et HUGUES — WARE et YOUNG) ; dans quelques cas, apparaissent des convulsions (BARNEJEE).

— TROISIÈME STADE : L'évolution que présente l'intoxication *alloxanique* après la phase d'hypoglycémie est très variable ; on peut assister

selon les cas, à une *évolution mortelle*, à une *rémission progressive*, ou enfin à une *stabilisation d'un état diabétique* au cours de laquelle pendant plusieurs mois, l'animal conserve un état physiologique satisfaisant sans le moindre amaigrissement. La survie est plus longue que chez le chien pancréatoprive mais l'aggravation se produit tout de même. *L'installation d'un diabète définitif est de règle*. Toutefois, DUFFY et LOUBATIÈRES ont observé chez le lapin la *guérison « spontanée »* du diabète avec reprise du poids, 3 ou 4 mois après son installation.

b) Syndrome humoral diabétique.

Les bilans humoraux suivis justifient les trois stades que nous venons de schématiser : *d'hyperglycémie transitoire, d'hypoglycémie, d'hyperglycémie permanente*. La *glycosurie* est en général plus importante et l'*hyperglycémie* plus élevée que dans le diabète pancréatique. L'*acétonurie* est exceptionnelle même avec des glycosuries supérieures à 20 grs et des hyperglycémies de 4 grs. L'animal supporte pendant une période prolongée, sans maigrir, de telles hyperglycémies. Cependant le *coma diabétique acidotique* a été observé (FRANKS — FRIEDGOOD et KAPLAN). Le jeûne réduit considérablement la glycémie, ainsi que l'intensité des autres symptômes ; l'alimentation glucidique ou lipidique les aggrave. Les *besoins en insuline* sont comparables à ceux observés après pancréatectomie pour certains (HOUSSAY), plus importants pour d'autres (THOROGOOD et ZIMMERMANN). Il est difficile cependant de maintenir en état de normoglycémie un animal alloxanisé.

c) Données métaboliques.

Malgré la masse considérable de travaux consacrés au diabète alloxanique, les divers troubles métaboliques sont encore mal connus.

Le *taux des lipides* est volontiers élevé dans les formes de diabète avec acidose. La *cholestérolémie* est proportionnelle aux lipides totaux (BAILEY, BAILEY et LEECH — KENDALL — MEYER, LEWIS et VICTOR). Cholestérol et lipides baissent avec un traitement insulinique.

Les *protides circulants* encore peu étudiés, subissent des variations mal schématisées (BRADÁ). Le fait le plus sûr est l'*abaissement presque constant du glutathion*. LAZAROW a d'ailleurs pu protéger le rat contre le diabète alloxanique par élévation artificielle de la glutathionémie ou de la cystéinémie. De même la méthionine, le thiouracil et toutes les substances qui apportent des groupements sulfhydrylés (S H), utiles à la synthèse de l'insuline, retardent ou préviennent l'installation du diabète sucré (HOUSSAY, MARTINEZ et CAPUTTO).

Le *métabolisme de l'eau et des électrolytes* est considérablement perturbé, mais le sens des variations est assez mal précisé ; la *phosphorémie* est abaissée et la *phosphatase alcaline du sérum* élevée (CANTOR, TUBA, CAPSEY).

d) Explorations hépatiques.

Deux ordres d'explorations ont été réalisées, fonctionnelles et histologique.

— LES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES sont dues à LA BARRE et HANQUINET. Une première série d'essais fut pratiquée sur un même chien : on déterminait l'importance de la réponse sécrétoire hépatique à l'administration d'une dose-test de secrétine, après mise en place d'une sonde reliant le cholédoque à la lumière duodénale. *Il n'y a pas de différence marquée dans la réponse hépatique à la secrétine avant et en cours d'alloxanisation.* Par contre, chez les animaux alloxanisés depuis 8 à 16 jours, et dont l'hyperglycémie atteignait 3 à 4 grs par 1., *la sécrétion hépatique post-secrétinique accuse une réduction de 85 à 90 %.* LA BARRE et HANQUINET ont utilisé pour vérifier cette première série de recherches le test mis au point par HAZARD, à savoir que la cellule hépatique possède à l'état normal la possibilité d'inactiver rapidement la novocaïne administrée par voie veineuse. Toutes les épreuves ont été concluantes : au cours du diabète alloxanique du chien, il existe une profonde altération fonctionnelle du foie, cette glande devient *incapable d'inactiver la novocaïne introduite par voie veineuse.*

— LES EXPLORATIONS DIRECTES, HISTOLOGIQUE ET CHIMIQUE DU FOIE, ont été relatées au cours de protocoles d'expérience par divers auteurs : GOMORI et GOLDNER ont observé une *nécrose hépatique* ; HERBERT, WATSON, PERKINS ont isolé quatre types de lésions : *baisse du glycogène, nécrose péri-lobulaire, dégénérescence centro-lobulaire*, enfin *régénération* des cellules parenchymateuses avec infiltration du conjonctif. SCOPINARO et PENDE — DONINELLI et VIOLA ont insisté sur la *stéatose hépatique précoce post-alloxanique*. DESCLAUX, SOULAIRAC, TEYSSEYRE, et BROCHERIOU ont repris cette étude et suivi les lésions au cours de l'évolution du diabète alloxanique du chien.

Au début de l'expérience, dans les 3 ou 4 premiers jours, le glycogène hépatique s'effondre, la structure hépatique est très altérée : les travées cellulaires sont bouleversées principalement dans les régions centrales ; la stéatose à ce niveau est intense, le noyau est franchement pycnotique, parfois des masses de chromatine sont rassemblées contre la membrane nucléaire ; cette membrane peut disparaître et l'image de karyorrhesis est alors réalisée. A partir du huitième jour et au fur et à mesure qu'on s'éloigne de l'alloxanisation initiale la structure tend à se rapprocher de la normale.

— TENEUR EN GLYCOGÈNE. Le *stock glycogénique* reste bas jusqu'au treizième jour ; à cette date, il reprend une valeur normale ; au dix huitième jour, le *taux est considérablement augmenté* et atteint souvent le double de la valeur normale (dosage chimique 6,08 % chez les rats alloxanisés et 3 % chez les rats témoins). A l'opposé, TUERKISCHER et WERTHEIMER ont noté des variations glycogéniques diamétralement opposées : le stock serait élevé dans la première phase d'hyperglycémie, il s'abaisserait dans un second temps ; à partir de ce moment-là, deux éventualités

sont possibles ; dans le diabète acidosique, il y aurait surcharge glycogénique ; dans le diabète bénin, la charge serait faible.

— **TENEUR EN LIPIDES.** Elle ne peut être appréciée sur les coupes histologiques où n'apparaît aucune trace de stéatose ; on note seulement de loin en loin, *quelques vacuoles graisseuses*. L'étude chimique confirme dans l'ensemble l'impression histologique puisque BIANCHI, RINDI et SILIPRANDI, en comparant la moyenne des taux de lipides du foie de rats diabétiques à celle de rats normaux, ont pu conclure qu'il *n'y a pas de différence significative entre la teneur respective de chaque groupe*. Les seules anomalies ont été observées avec un régime très riche en lipides qui sensibilise, comme nous l'avons vu, à l'alloxane ; la teneur en acides gras augmente alors aux dépens de la cholestérine et de l'insaponifiable (ANGELICO et GALAMINI LIGORI).

— **CHARGE PROTIDIQUE.** Elle varie, en sens inverse, du glycogène (BIANCHI) ; elle est en pratique normale chez le rat alloxanisé exploré tardivement.

Telles sont les modifications hépatiques observées au cours du diabète alloxanique ; nous avons exposé ici les données les plus généralement admises, mais il faut savoir que si l'accord est fait sur la présence de lésions hépatiques, il n'est pas encore réalisé sur leur caractère propre.

Nous n'avons pas, dans ce paragraphe, abordé le mécanisme physiopathologique du diabète alloxanique. Les données hépatiques et métaboliques nous en font entrevoir la complexité ; dans le diabète post-alloxanique, coexistent en effet des manifestations dont l'intensité rappelle le diabète pancréatique et des symptômes qui trahissent l'intervention de facteurs atténuants la carence insulinaire. L'action destructrice de l'alloxane sur les îlots de LANGHERANS n'explique pas tout le diabète alloxanique ; à l'étude, il s'avère plus complexe que ce qu'il paraissait être : l'alloxane a, en effet, un tropisme polyviscéral et polyendocrinien comme le prouvent les lésions rénale, hypophysaire, nerveuse, surrénalienne, myocardique, thyroïdienne, etc... décelées par de très nombreux auteurs. *Il est probable que le diabète alloxanique est le résultat de stimuli complexes diabétogènes et hypoglycémisants et non pas seulement le résultat d'une usure langeransienne brutale.*

En conclusion le diabète alloxanique est caractérisé :

— Par des *anomalies métaboliques* au premier rang desquelles se placent l'*hyperlipidémie insulino-sensible*, l'*élévation des phosphatases alcalines* du sérum, et l'*abaissement du glutathion sanguin* ;

— Par une *insuffisance fonctionnelle hépatique* ;

— Par une *surcharge glycogénique* mais sans lésions histologiques marquées au stade de diabète définitif.

Le diabète alloxanique, s'il rappelle par certains points le diabète pancréatoprive, est en réalité plus complexe et fait intervenir des processus dont nous connaissons encore bien mal la filiation.

II. — DIABÈTE TOXIQUE HUMAIN

Existe-t-il chez l'homme l'équivalent de diabètes chimiques expérimentaux ? Avant même d'aborder cette étude, nous pouvons dire qu'il n'a pas encore été publié à ce jour d'observations absolument probantes de diabètes toxiques.

1° Action de l'alloxane chez l'homme.

L'alloxane a été utilisée dans un très petit nombre de cas, chez des malades présentant des hypoglycémies graves : BRUNSCHWIG, ALLEN, en collaboration avec OWENS et THORNTON, ont traité quatre malades hypoglycémiques ; deux fois avec de bons résultats ; une fois, sans résultat et sans nécrose insulaire à l'examen nécropsique, trente deux jours plus tard ; le dernier malade enfin est mort à la fin d'une injection d'alloxane de 600 mgs par kg ; la glycémie était de 0 gr,16, l'étude nécropsique révéla des lésions insulaires et une « dégénérescence hépatique manifeste ». JOSLIN, chez un enfant, obtint un excellent résultat dans un syndrome hypoglycémique grave sans adénome langheransien. CELICE, GROSSIORT et GUÉRIN ont essayé avec succès l'alloxane dans une maladie de Simonds grave avec hypoglycémie. DELAY, SOULAIRAC et DESCLAUX font mention d'une amélioration importante d'un syndrome hypoglycémique. Enfin DAVID et CAMPBELL relatent incidemment l'échec de l'alloxane dans une hypoglycémie spontanée. *Des observations actuellement publiées, il est impossible de se faire une idée même approximative de l'intérêt de l'alloxane chez l'homme.* D'ores et déjà, il est certain que l'alloxane intervient dans le métabolisme glucidique mais l'impression première qui se dégage est celle d'une résistance plus grande des îlots de Langherans de l'homme aux assauts alloxaniques. Mais par contre, les observations humaines montrent avec netteté une plus grande toxicité générale du produit ; il est difficile en effet de mettre sur le compte de la nécrose insulaire inconstante d'ailleurs, les accidents mineurs qui sont très fréquents et à plus forte raison l'accident mortel observé dans un cas. *Chez l'homme l'alloxane est un toxique général à tropisme insulaire modéré.*

2° Eventualité de diabètes toxiques humains.

Il convient de ne pas confondre glycosurie passagère thérapeutique et diabète sucré ; à l'heure actuelle on connaît en effet de nombreux agents pharmacodynamiques, capables de provoquer une glycosurie passagère par abaissement du seuil rénal du glucose : LICHTWITZ — HEPLER et SIMONDS plus récemment, en ont fait la synthèse : parmi eux se trouve le curare, la morphine, la strychnine, de nombreux diurétiques, le bichlorure de mercure, le chloroforme, les sels d'uranium, le bichromate de potassium, etc... Tous ces produits ne sont pas diabétogènes.

Que reste-t-il alors dans le groupe des diabètes toxiques ? Bien peu de chose... Si nous le conservons cependant, c'est parce que nous avons la conviction qu'il existe chez l'homme des « diabètes toxiques » ; s'ils n'ont pas été décrits, c'est parce que les faits ont été mal observés ou mal interprétés. Nous pensons que *la plupart des diabètes aigus d'apparition brutale sont des diabètes toxiques*, peut être pas d'origine exogène, mais certainement d'origine endogène par erreur de métabolisme vraisemblablement des nucléo-protides et de l'acide urique qui se trouvent l'un et l'autre sur la voie de l'alloxane. Ce sont là des notions sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement. Pour l'instant nous nous sommes tracés comme programme des observations d'étiologie précise : il ne saurait y avoir de meilleur exemple que l'observation rapportée tout récemment à la médicale des hôpitaux de Paris par MM. CLAISSE, di MATTEO, DEUIL et de TRAVERSE : C'est l'histoire d'un diabète aigu apparu vingt quatre jours après l'arrêt d'un traitement de kala-azar par les diamidines (diméthyl-sulfonate de diamidino-4-1-diphénoxy-pentane) ; les diamidines aromatiques affectent les chiffres de la glycémie pour des doses élevées voisines des doses toxiques (VIEN, FREEMAN et SCOTCHEZ). La propamidine produit une réaction d'abord hyperglycémique, puis dans un second temps hypoglycémique. GASQ et LAPEYSONNIE ont étudié chez l'homme l'action sur la glycémie des sels de diamidinodiphénoxy-pentane employés à dose thérapeutique : des chutes glycémiques sont très fréquemment observées ; l'injection de diamidine provoque donc un trouble plus ou moins intense et durable sur le métabolisme glucidique qui dépasse rarement l'ordre de grandeur de simples modifications expérimentales. L'observation de diabète aigu relatée est tout à fait exceptionnelle et son explication est difficile : pour l'instant, l'effet diabétogène, dans de tels cas, cadre mal avec nos connaissances sur les diabètes toxiques ; cette observation représente toutefois un fait troublant qui mérite toute notre attention.

Les travaux des physiologues ont défriché en partie la question des diabètes toxiques, tout au moins ceux d'origine alloxanique ou ceux dérivés de corps voisins. Aucune extrapolation à l'homme n'est encore possible, mais il est probable qu'une analyse plus méthodique, qu'une exploration plus minutieuse des diabètes et de leurs étiologies, permettra de déceler avec une relative fréquence une origine toxique.

TABLEAU VI : DIABÈTE TOXIQUE

	DIABÈTE ALLOXANIQUE		DIABÈTE TOXIQUE HUMAIN
	<i>Avant insulinothérapie</i>	<i>Après insulinothérapie</i>	
SYMPTOMATOLOGIE	Diabète aigu à révélation brutale. Evolution capricieuse.	Action empêchante.	
SYNDROME	3 stades : 1° Hyperglycémie initiale transitoire. 2° Hypoglycémie. 3° Stade de diabète : Hyperglycémie } élevées Glycosurie } Pas de céto-acidose.	Au stade : 1° Insuline prévient l'hyperglycémie et le diabète ultérieur. 2° Aggrave l'hypoglycémie 3° Diabète insulino-sensible (mêmes doses qu'après pancréatectomie).	Son
DONNÉES MÉTABOLIQUES	<i>Lipides</i> Hyperlipidémie. Hypercholestérolémie.	Normaux	existence n'est pas
	<i>Protides et corps azotés</i> Glutathion abaissé.		encore
	<i>Divers</i> Phosphorémie diminuée. Dihydroxyacétone, acétylacéto-		prouvée

		avec certitude	
EXPLORATIONS HÉPATIQUES	<i>Charge Glycogénique</i>	Diversement appréciée : initialement basse ; à partir du 13 ^e jour, élevée.	Elevée
	<i>Charge Lipidique</i>	Stéatose parcellaire diffuse	Pas de changements
	<i>Charge Protidique</i>	Inversement proportionnel- le à la charge glycogénique.	
	<i>Explorat. fonction.</i>	Insuffisance fonctionnelle manifeste.	Pas de changements

BIBLIOGRAPHIE

1. — ABDERHALDEN E. Alloxandibetes. *Zeitschrift für vitamin-hormon und fermentforschung*. Vienna (Austria) 1/2. 191-198. 1947.
2. — ANGELICO et GALAMINI LIGORI. Alimentation lipidique et toxicité de l'alloxane. *Bull. sté chim. biol.* N° 2. 532-535. 1949.
3. — ANGELICO et GALAMINI LIGORI. Absorption des lipides et quantité des lipides du foie relativement à la fonction pancréatique. *Bul. Sté Chim. biol.*, 31. N° 2. 536-539. 1949.
4. — ARVY L. et GABE M. Action de l'alloxane sur la répartition de la phosphatase alcaline chez le rat. *Soc. biol.* 26 mars 1949.
5. — BACCARI et AURRICCHIO. Comportamento della fosfatemia e della fosfatemia nella iperglicemia da carico in animali normali et diabetici per alloxana. *Boll. della Soc. Ital. di Biol. spéc.* 23/9. 10/11. 1.066-68. 1947.
6. — BAILEY C.C. et BAILEY O.T. The production of diabetes mellitus in rabbits with alloxan. *J.A.M.A.* 122. N° 17. 1.165-66. 21 août 1943.
7. — BAILEY C.C., BAILEY O.T. et LEECH R.S. Alloxan diabetes with diabetic complication. *New. Engl. Journ. Med.* 230. N° 18. 533-536. 1944.
8. — BANERJEE S. On the hypoglycemic action of alloxan. *J. Biol. Chem.* 158. 547-50. 1945.
9. — BANERJEE S. Effect of certain substances on the prevention of diabetogenic action of alloxan. *Science Baltimore* 106 /2.745. 128-130. 1947.
10. — BIANCHI, RINDI et SILIPRANDI. Sur le dépôt de quelques constituants du foie. *Bull. Sté Chim. Biol.* 31. N° 2.442. 448-1949.
11. — BRADA Z. Sur la connaissance du mécanisme de l'action de l'alloxane. L'action de l'alloxane sur les protéines. *Biochimica et biophysica acta*. Amsterdam N°s 3. 4. 427-435. 1949.
12. — BRUNDSCHWIG A. et ALLEN J. Atteinte spécifique des îlots pancréatiques et des tubes contournés du rein par l'alloxane. Etude comparée chez le lapin, le chien et l'homme ; essais de traitement chimiothérapique de l'insulome malin chez l'homme. *Cancer research*. 4. 45. 54. janvier 1944.
13. — BRUNDSCHWIG A., ALLEN J., OWENS F., et THORNTON T., Alloxan in treatment of insulin producing islet cell carcinoma. *J.A.M.A.* 124. 212-216. 1944.
14. — BRUCKMANN et WERTHEIMER. Alloxan studies : the action of alloxan homologues and related compounds. *J. biol. chem.* 168 /1. 241-256. 1947.
15. — BURN J.H. Alloxan diabetes. *II^e Congrès international de thérapeutique*. Bruxelles, 10-11 juin 1949. p. 159-166.
16. — CANTOR M., TUBA J., et CAPSEY P.A. Phosphatase du sérum et diabète alloxanique. *Science New-York* 476-477. 2 mai 1947.
17. — CELICE J., GROSSIORT A. et GUERIN R. Cachexie de Simmonds ; crises d'hypoglycémie. Essai de l'alloxane. *B.M. Soc. Med. Hop. Paris*. 62. N°s 18-19. 316. 31 mai 1946.

18. — CLAISSE R. DI MATTEO J., DEUIL R. et de TRAVERSE P.M. Diabète aigu après kala-azar traité par la diamidine. *BM. Soc. Med. Hop. Paris*. Séance du 3 février 1950.
19. — DAVID et CAMPBELL. Expériences de résection subtotale du pancréas dans l'hypoglycémie. *Ann. Surg.* 123 N° 5. 836. Mai 1946.
20. — DELAY J., SOULAIRAC A. et DESCLAUX P. Traitement par l'alloxane d'un cas rebelle d'hypoglycémie permanente et paroxystique. *Ann. Soc. endocrinologie*. 18 mars 1948.
21. — DESCLAUX P., SOULAIRAC A. et BROCHERIOU J. Modifications insulaires pancréatiques au début du diabète alloxanique du rat. *C.R. Soc. biol.* 142. 944-45. 10 juillet 1948.
22. — DESCLAUX P., SOULAIRAC A., LEYSSEYRE J. et BROCHERIOU J. Modifications du parenchyme hépatique, du glycogène et du tissu réticulo-endothélial au cours de l'évolution du diabète alloxanique du rat. *C.R. Soc. biol.* 368. 270. 26 mars 1949.
23. — DOHAN F.C. et LUKENS F.D.W. Diabète expérimental produit par administration de glucose. *Endoc.* 42 N° 4. 244-262. avril 1948.
24. — DONINELLI G. et VIOLA P.L. Contenuto in glicogeno nel fegato, nei muscoli e nel cuore di conigli resi diabetici con alloxana. *Boll. e Mem. della. Soc. Tosco-Umbra di chirurgia* 9/6. 652-654. 1948.
25. — DRABKIN D.L. et MARSH J.B. Increased liver phosphatase activity in alloxan diabetic rats. *J. of. biol. chem.* 168 /2. 777-778. 1947.
26. — DUBOST P. et BOVET D. Le diabète pancréatique provoqué chez le rat par administration d'alloxane. *C.R. Soc. Biol.*, 138. 441-42. 1944.
27. — DUFFY E. Alloxan diabetes in the rabbit. *Journ. Path. and Bact.* 57. 199. 1945.
28. — DUNN J.S. Nécrose expérimentale élective des îlots de Langerhans. *J. A. M. A.* 122. 676. 3 juillet 1943.
29. — DUNN J.S. Nécrose des îlots de Langerhans produite expérimentalement. *Lancet*. I. 484. 17 avril 1943.
30. — DUNN J.S. Alloxantin as a diabetogenic agent in rabbits. *Endoc.* 35. 390-91. 1944.
31. — DUNN J.S. et MAC LETCHIE N.G.B. Diabète expérimental par l'alloxane chez le rat. *Lancet*. 245. 384 - 386. 1942.
32. — DUNN J.S., SHEEHAN H.L. et MAC LETCHIE N.G.B. Necrosis of islets of Langerhans produced experimentally. *Journ. path. and Bact.* 55. 295. 1943.
33. — GASQ et LAPEYSONNIE. Les diamidines aromatiques. Incidents de traitement. Action sur la glycémie. In Claisse di Matteo etc...
34. — GOLDNER M.G. et GOMORI G. Mechanism of the diabetogenic actions of alloxan. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 55. 73-75. 1944.
35. — GOLDNER M.G. et GOMORI G. Alloxan in diabetes. *Endoc.* 33. 297-308. 1943.
36. — GOLDNER M.G. et GOMORI Alloxan diabetes in dogs. *J.A.M.A.* 124. 802. 1944.
37. — GOLDNER M.G. et GOMORI G. Studies on the mechanism of alloxan diabetes. *Endoc.* 35. N° 4. 241-48. Octobre 1944.
38. — GOLDNER M.G. et GOMORI G. Effect of alloxan on carbohydrate and uric acid metabolism of the pigeon. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 58. 31-32. janvier 1945.
39. — GOMORI G. et GOLDNER M.G. Action and nature of alloxan damage. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 58. 232-233. 1945.

40. — GRIFFITHS M. Uric acid diabetes. *J. Biol. chem.*, 172. 853-54. 1948.
41. — HARRIS P.N., ANDERSON C. et CHEN K.K. The action of alloxan in the hamster. *Journ. Pharmac. and exp. therap.* 87. 382-88. 1946.
42. — HERBERT P., WATSON J., et PERKINS E. Hepatic and renal necrosis in alloxan diabetes of rabbits. *Arch. of pathol.* 41. 516-25. 1946.
43. — HOUSSAY B.A. Alloxan diabetes. *The Canad. Med. Ass. J.* 56/5. 519-523. 1947.
44. — HOUSSAY B.A., FOGLIA V. et MARTINEZ G. The influence of the thyroid on alloxan. and pancreatic diabetes in rat. *Endoc.* 39. 361-69. 1946.
45. — HOUSSAY B.A., ORIAS O. et SARA I. The mechanism of action of alloxan on blood sugar. *Science* 102. 197. 1945.
46. — HUGUES H. et HUGUES G.E. The effects of prolonged administration of small doses of alloxan upon the islet tissue of the rat pancreas. *Brit. J. Exper. Path.* 25. 126-130. Août 1944.
47. — HUGUES H., WARE E.L. et YOUNG F.G. Diabetogenic action of alloxan. *Lancet* 264. 148-150. 1944.
48. — JACOBS H.R. Hyperglycemic action of alloxan. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 37. 407. 1937.
49. — LA BARRE J. Le diabète alloxanique. In *actualités pharmacologiques*. Masson et Cie. 1949.
50. — LA BARRE J. et HANQUINET J. A propos des effets de l'alloxane sur la glycémie des chiens à pancréas dégénéré à la suite d'une ligature des canaux excréteurs. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 27 mai 1947.
51. — LA BARRE et HANQUINET J. A propos des modifications de la fonction hépatique au cours du diabète alloxanique. *Arch. intern. pharmacodyn. et therap.* 77/1. 76-78. 1948.
52. — LACKNEY R., BUNDE C.A., GILL A. et HARRIS L. Glycogen in alloxan treated rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. and med.* 57. 191. 1944.
53. — LASZT et VOGEL. Glycogen phosphorylysis in alloxan diabetic rats. *Nature* 158/4017. 588. 1946.
54. — LAZAROW A. Protective effect of glutathion and cysteine against alloxan diabetes. *Proc. Soc. Exp. Biol. and med.*, 61. 441-47. 1946.
55. — LAZAROW A. et STANLEY LEVEY. Studies on the mechanism of alloxan action. *Biol. Bull.* 91-216. 1946.
56. — LEECH R. et BAILEY C. Blood alloxan and blood glutathion in rabbits injected with alloxan. *J. Biol. Chem.* 157. 525-542. 1945.
57. — LOUBATIERES A. Quelques caractères du diabète permanent provoqué chez le chien et le lapin par l'introduction intra-veineuse d'une seule dose d'alloxane. *Soc. Sc. med. biol. Montp. in Presse med.* N° 20. 287. 4 mai 1946.
58. — LOUBATIERES A. Données récentes sur la pathogénie du diabète sucré. *Concours méd.* N° 44. 29 octobre 1949.
59. — LUKENS F.D.W. Alloxan diabetes. *Physiol. Rev.* N° 3. 304-330. juillet 1948.
50. — MOUR et WUYLSTEKE. Le diabète alloxanique chez la chèvre *Arch. int. de pharmacodyn et de thérapie.* 75/3-4. 459-61. 1948.
61. — SAVIANO M. et LEONE E. Alloxane et métabolisme de l'acide urique. *Arch. di Sc. biol.* N° 1. 13-22. Janvier-Février 1949.
62. — SCOPINARO D. et PENDE G. Studi sul diabete sperimentale da allossana. *Arch. di patologia e clinica.* 3/3. 668-681. 1948.

63. — STAEHELIN D. et VOEGTLI W. Alloxan diabetes and glycogen phosphorylase in rats. *Nature*. 160 /4063. 363-364. 1947.
64. — THOROGOOD E., ZIMMERMANN B. The effects of pancreatectomy on glycosuria and ketosis in dogs made diabetic by alloxan. *Endoc.* 37. 191-200. 1945.
65. — TUEBKISCHER E. et WERTHEIMER E. Alloxan diabetes and liver glycogen. *The Journ. of Endoc.* 5 /5. 229-235. 1948.
66. — WERTHEIMER E. et TUEBKISCHER E. The in vitro synthesis of glycogen in the diaphragm of normal and alloxan diabetic rats. *XVII^e intern. Physiol. congress.* Oxford 1947. p. 332.
67. — WERTHEIMER E. et TUEBKISCHER E. Glycogen content of the diabetic liver. *Harefmaħ Jérusalem* 33 /6. 89-90. 1947.
68. — WIEN, FREEMAN et SCOTCHEZ. The metabolic effects produced by certain aromatic diamides. *Annals of tropical medicine and parasitology*. 37. 20-25 et 32-33. 1943.

CONCLUSION

Il n'est pas inutile au terme de cette étude sur les diabètes expérimentaux endocriniens et toxiques de faire un retour en arrière et d'essayer de tirer quelques enseignements pratiques et quelques vues d'ensemble sur ce vaste problème.

Nous avons schématisé à la fin de chaque chapitre dans des tableaux synoptiques, aussi concis que possible, les caractères principaux actuellement certains des diabètes expérimentaux que nous avons glanés dans la littérature au cours de recherches bibliographiques importantes et souvent difficiles. Pour juger plus objectivement et sans partialité nous nous sommes abstenus de faire part de nos recherches personnelles.

a) Symptomatologie.

Le diabète revêt, dans la grande majorité des cas exposés, un visage clinique facilement reconnaissable. C'est en diagnostiquant les syndromes d'hyperfonctionnement hypophysaire, surrénal, thyroïdien ou d'insuffisance pancréatique que nous avons quelques chances de découvrir le stimulus initial diabétogène. Mais s'arrêter à une telle solution de facilité, c'est avouer son impuissance en présence d'un diabète sucré cryptogénétique, aussi nous sommes-nous attachés à préciser les caractères distinctifs de chaque type étiologique de diabète, en espérant trouver des symptômes humoraux ou hépatiques propres à chacun d'eux et susceptibles de guider ultérieurement nos recherches dans l'étude du diabète sucré cryptogénétique.

b) Syndrome humoral diabétique.

L'étude du syndrome humoral diabétique s'avère à l'épreuve beaucoup moins fructueuse qu'on aurait pu l'imaginer. La valeur de la glycosurie, de l'hyperglycémie, l'existence ou non de céto-acidose représentent des éléments peu fidèles pour préciser l'étiologie : ils changent d'un malade à un autre dans le même groupe de diabète endocrinien et qui plus est, souvent d'un jour à l'autre, chez le même malade... Par contre ce qui frappe, et, sur ce point, on n'a pas suffisamment insisté, c'est l'irrégularité des troubles hydro-carbonés dans le temps et en second lieu l'instabilité insulinique.

L'irrégularité des troubles hydro-carbonés dans le temps, explique les poussées de diabète, les « waves of mellituria » de Cushing ; ces vagues d'aggravation dépendent, sans nul doute, d'un hyperfonctionnement

hormonal diabétogène, hypophysaire, surrénal, thyroïdien, etc... Entre les poussées, se situent des périodes d'accalmie, de fausse-guérison, pendant lesquelles le sujet redevient sensible à l'insuline en même temps que l'intensité du diabète s'atténue.

L'appréciation de la sensibilité à l'insuline, plus encore que les fluctuations du diabète dans le temps, permet de séparer les diabètes humains.

Partant de données similaires, HIMSWORTH, KERR et MC NAIR SCOTT ont été amenés à classer les diabètes en deux catégories : les sujets sensibles à l'insuline et les sujets insensibles à l'insuline. Ils se basent, pour distinguer ces deux catégories sur les résultats donnés par deux tests, le « glucose-test » et « l'insulin-glucose-test ». Le premier analyse la tolérance au glucose ; le second, la façon dont l'organisme du malade permet à l'insuline injectée d'accroître cette tolérance.

La sensibilité à l'insuline est appréciée, aussi parfaitement mais beaucoup plus simplement, en tenant compte, avec un régime standard, des doses d'insuline quotidienne et du rythme des injections, utiles pour équilibrer le diabète.

A ce propos, *l'étude du diabète déclenché par pancréatectomie chez l'homme* modifie considérablement nos conceptions. Le diabète pancréatoprive est, rappelons-le, un diabète léger ou moyen, très sensible à l'insuline ; il ne réclame que de faibles doses d'insuline de l'ordre de 30 à 40 unités par jour. Il présente des fluctuations capricieuses de la glycémie au cours du nycthémère qui tiennent, en grande partie, au manque du système-tampon que représente habituellement l'insuline endogène.

Par rapport à ce diabète-clef, totalement insulino-prive, les autres diabètes peuvent être classés selon qu'ils sont équilibrés avec des doses ou plus fortes ou plus faibles d'insuline.

Les diabètes qui réclament des doses d'insuline supérieures à 40 unités supposent, cela va de soi, la mise en train d'une hormone diabétogène contra-insulinique ; à l'action hyperglycémiant habituelle des hormones diabétogènes s'ajoute ici une action contra-insulinique, c'est-à-dire une action qui empêche l'effet insulinique ; ce phénomène se produit très probablement par l'intermédiaire de l'hexokinase (CORI). Les principales hormones de ce genre sont, nous l'avons vu, l'hormone diabétogène hypophysaire qui se confond peut-être avec l'hormone de croissance, les II-oxystéroïdes et l'A.C.T.H., l'hormone thyroïdienne et la thyro-stimuline. A cette liste, il convient d'ajouter actuellement l'hormone α - langhérensienne qui, de l'avis de nombreux expérimentateurs, a une action diabétogène hyperglycémiant anti-insulinique. Ainsi, comprend-on que le diabète par pancréatectomie incomplète mais suffisante pour être diabétogène, nécessite des doses d'insuline supérieures à celles du diabète par pancréatectomie totale. Ainsi s'explique également la nécessité d'une insulinothérapie plus importante dans le diabète toxique par destructions des cellules β des îlots de Langerhans, comme le diabète alloxanique par exemple. Dans l'un et l'autre cas en effet, l'hormone diabétogène est sécrétée en quantité suffisante pour accroître l'hyperglycémie et par le fait même les besoins en insuline.

Les diabètes réglés sans insuline ou avec des doses infimes, (10 — 20 unités par 24 heures) sont symptomatiques d'une hormone hyperglycémiant mais non contra-insulinique. Ce sont ici les mêmes hormones que précédemment. Le support de l'action « contra-insulinique », qui fait défaut, est encore mystérieux. On se demande s'il dépend d'un facteur périphérique inconnu ou d'un changement dans un radical prosthétique d'une hormone diabétogène.

L'étude du syndrome humoral diabétique marque une différence entre le diabète pancréatique et les diabètes extra-pancréatiques. Elle ne permet pas, à notre sens, d'aller plus avant et de suspecter à partir de troubles hydro-carbonés la glande initialement diabétogène.

c) Données métaboliques.

Les troubles métaboliques du diabète ne se cantonnent pas, tant s'en faut, dans le métabolisme glucidique ; tous les autres métabolismes sont perturbés en même temps que lui ou subissent secondairement le contre-coup du dérèglement hydro-carboné. Deux ordres de manifestations peuvent donc s'observer : les unes insulino-sensibles, les autres insulino-résistantes, elles sont alors l'expression d'un hyperfonctionnement métabolique primitif et non pas secondaire à la privation insulinique.

L'hyperlipidémie et l'hypercholestérolémie sont ou insulino-sensibles ou insulino-résistantes. Elles auront donc une signification différente dans l'un et l'autre cas ; ici, elles seront pancréatique et insulinoprive ; là, vraisemblablement hypophysaire.

Il en est de même des *troubles protidiques* (hyperazoturie, dysprotidémie etc...). Les uns sont d'origine pancréatique, les autres résistent à l'insulinothérapie bien menée, il est probable qu'ils dépendent d'une origine cortico-surrénale ou thyroïdienne.

Les métabolismes des substances minérales et des électrolytes ne sont pas aussi directement liés au diabète sucré. Les modifications dépendent davantage du trouble glandulaire primitif que du diabète sucré lui-même... Aussi leur étude offre-t-elle pour nous un intérêt plus réduit.

Les dosages hormonaux, dans les observations de diabète endocrinien, sont, contre toute attente, peu démonstratifs. En particulier les dosages d'hormones surrénales et génitales. L'utilité de tels dosages se limite aux seuls cas d'hyperfonctionnement expérimental par injection parentérale d'hormone et d'hyperfonctionnement des tumeurs endocrines qui s'accompagnent de débâcle urinaire hormonale. Nous verrons, hélas, que l'intérêt n'est plus le même lorsqu'il faut apprécier un stimulus hormonal : on assiste alors à leur faillite. En rhumatologie, en néphrologie, dans de nombreuses affections où l'existence d'un chaînon endocrinien ne fait aucun doute leur recherche s'avère décevante. L'excrétion d'hormone est fonction de la quantité de tissu sécréteur, mais ne tient pas compte de la qualité et de l'utilisation de cette hormone aux tissus.

d) Explorations hépatiques.

L'importance de la fonction glycogénique du foie dans la régulation du métabolisme hydrocarboné, fait comprendre pourquoi les physiologues se sont intéressés, de tout temps, au fonctionnement hépatique dans le diabète sucré. A l'inverse on est frappé du désintéressement dont ont fait preuve les cliniciens à ce propos : on ne trouve que de très rares documents dans la littérature médicale ; seule, l'hyperthyroïdie a suscité quelques recherches, motivées davantage par la toxicité propre de la thyroxine pour le foie que par le diabète lui-même.

L'étude du diabète expérimental montre avec netteté que l'état du foie n'est pas identique dans tous les diabètes. Il existe *des diabètes avec une faible charge glycogénique du foie* (diabète insulino-prive, adrénalinique, thyroïdien, alloxanique) *et des diabètes avec forte surcharge en glycogène* (diabète hypophysaire, cortico-surrénal et alloxanique à un stade plus tardif),

L'exploration de la glande hépatique donne une preuve supplémentaire des interactions métaboliques dans le diabète sucré ; l'appréciation de la charge lipidique en particulier prouve l'importance des fluctuations d'un diabète à l'autre. *La surcharge lipidique* est manifeste dans les diabètes pancréatique et hypophysaire ; mais, dans le diabète insulinique, la stéatose est centro-lobulaire avant d'être massive, elle disparaît très vite sous l'effet d'un traitement insulinique. Dans le diabète hypophysaire au contraire, la stéatose prédomine nettement dans les régions péri-lobulaires et n'est pas influencée par l'insulinothérapie.

Les dosages globaux de protides sont plus difficiles à apprécier et à interpréter, ils ne permettent pas encore de conclusions formelles.

Les explorations fonctionnelles du foie ont été relativement peu étudiées dans les diabètes endocrino-toxiques. Les diverses épreuves explorent, presque exclusivement, le métabolisme des lipides et des protides ; elles ne sont anormales que lorsqu'il y a des anomalies lipido-protidiques accompagnant le diabète (origine hypophysaire, thyroïdienne, surrénale) ; dans le diabète pancréatique par contre, où le dysfonctionnement glucidique est primitif, les différentes épreuves sont, pour la plupart, normales.

Dans les diabètes endocriniens et toxiques le foie joue un rôle de premier plan, celui de cataboliser et d'anaboliser lipides, protides et glucides selon un rythme et une cadence qui lui sont imposés par les différents stimuli diabétogènes de l'organisme.

C'est l'intérêt des explorations hépatiques précisément de saisir le sens des catabolismes-anabolismes et de renseigner sur les influences hormonales prééminentes.

Ainsi comprises, les explorations hépatiques peuvent devenir un guide très précieux pour reclasser les diabètes sur le plan métabolique et endocrinologique. C'est dans cet esprit que nous avons abordé l'étude du foie dans le diabète sucré cryptogénétique de l'homme.

DEUXIÈME PARTIE

LES EXPLORATIONS HÉPATIQUES
DANS LE DIABÈTE SUCRÉ
CRYPTOGÉNÉTIQUE HUMAIN

INTRODUCTION

Parmi les innombrables méthodes proposées pour explorer le foie il n'en est aucune de parfaite. La cellule hépatique assure en effet de multiples fonctions relativement indépendantes les unes des autres, aussi l'appréciation de la valeur du foie exige-t-elle l'exploration du plus grand nombre possible de ses fonctions. J. G. MATEER, BALTZ et leurs collaborateurs affirment qu'une exploration hépatique ne saurait être complète si elle ne compte au moins onze épreuves différentes ; VARAY conseille, dans un article récent, huit tests. Mais la liste des explorations hépatiques s'allonge tous les jours et il n'est guère de mois où une nouvelle méthode ne soit proposée ... Il ne saurait donc être question d'exploration hépatique complète, d'exploration-standard. Il faut adapter, à chaque cas clinique, une méthode d'exploration appropriée. Il est bien évident que les procédés diffèrent selon qu'on cherche une confirmation du diagnostic clinique, une orientation du pronostic ou enfin un renseignement de portée physio-pathologique.

L'exploration hépatique idéale doit, à notre sens, coupler une étude anatomique et une étude fonctionnelle de la glande hépatique.

L'étude anatomique fixe un état statique du foie. Mais, par des études répétées, par ponction-biopsie par exemple, on peut suivre l'évolution histologique de la glande, sous l'effet de diverses thérapeutiques, à des moments différents de la maladie. De plus, elle seule peut asseoir avec certitude certains diagnostics anatomo-cliniques, de cirrhose, de surcharge, de maladies sanguines, de néoplasie, etc ...

L'exploration fonctionnelle donne une idée du travail si complexe du foie ; on comprend la nécessité d'explorations multiples et synchrones pour apprécier et doser au même moment, aussi justement qu'il se peut, la valeur du travail hépatique dans le plus grand nombre de ses fonctions. Il faut alors choisir, parmi les explorations hépatiques celles qui complètent le mieux l'examen clinique. Il est nécessaire de réaliser un « *instantané hépatique* » dirigé si on veut tirer de l'exploration hépatique le maximum de renseignements utiles. Dans ce sens *l'instantané hépatique du diabétique doit être adapté au diabète.*

Il ne saurait être question d'interroger la fonction glucido-régulatrice du foie. L'épreuve de la galactosurie provoquée est pratiquement irréalisable chez un diabétique : le dosage du galactose se fait par mesure du pouvoir réducteur de l'urine déféquée sur la liqueur de Fehling ; la différenciation du galactose et du glucose ne peut être effectuée qu'après de

longues heures de travail technique disproportionnées avec la qualité des renseignements obtenus.

De même l'exploration de la fonction hydro-régulatrice et des différents tests basés en partie sur l'élimination aqueuse (hippuricurie provoquée, épreuve des traversées simultanées, etc ...) donnent une idée insuffisamment précise du fonctionnement hépatique : on constate chez le diabétique d'importantes perturbations dont le foie n'est certainement pas seul responsable.

Aussi avons-nous conçu l'instantané hépatique du diabète de la façon suivante :

- 1° **Exploration de la fonction sanguine** (fibrine, prothrombine).
- 2° **Exploration de la fonction chromagogue** (Rose Bengale).
- 3° **Exploration de la fonction biliaire** (sels et pigments biliaires urinaires, bilirubinémie).
- 4° **exploration du métabolisme lipidique** (cholestérol et lipides totaux).
- 5° **exploration du métabolisme protidique.**
- 6° **tests sérologiques** (réactions de Hanger, de Mac Lagan).
- 7° **ponction-biopsie** hépatique avec étude de la charge glycogénique et des lésions histologiques.

L'instantané hépatique acquiert une valeur plus grande encore si on peut le réaliser à différentes étapes du diabète.

- **avant tout traitement,**
- **après insulinothérapie,**
- **après divers essais thérapeutiques** (traitements à visée hormonale, facteurs lipotropes, etc...)

Les explorations hépatiques, il ne faut pas se leurrer, ne représentent pas une méthode absolue, sans reproches, pour juger de l'état du foie. Toutes ont leurs défaillances, mais ces défaillances ne surviennent ni en même temps, ni dans les mêmes circonstances. Les explorations fonctionnelles et même les ponction-biopsies n'ont qu'une « valeur hépatique » relative, comme nous le verrons : ou bien elles explorent un métabolisme et sont soumises aux aléas de la fonction rénale et des autres parenchymes ; ou bien elles sont basées sur les modifications physico-chimiques ou biochimiques des humeurs et peuvent être influencées par des affections non hépatiques.

Nous discuterons, à propos de chaque exploration, son importance et sa place exacte comme méthode d'exploration hépatique ou comme méthode plus générale d'exploration métabolique ou hormonale.

CHAPITRE I

OBSERVATIONS

Parmi les diabètes que nous avons nous-même étudiés ou dont nous avons recueilli les observations après en avoir personnellement dirigé les explorations, seuls ont été retenus ceux dont les tests hépatiques ne prêtent pas à équivoque. Ainsi avons-nous laissé de côté les diabétiques tuberculeux, syphilitiques, lithiasiques, éthyliques, etc ... ; dans ces cas en effet, la multiplicité et l'intrication des facteurs étiologiques rend difficile à dissocier ce qui revient à chacun d'eux dans les anomalies fonctionnelles constatées. Nous avons écarté, de la même manière, les observations avec complications hépatiques. *Les seuls faits exposés ici ont trait à des observations de diabète sans manifestation clinique hépatique.* Le triage des observations permet d'apprécier plus justement la part du diabète dans les insuffisances fonctionnelles du foie ou les anomalies histologiques.

L'observation d'un diabétique est très sommaire, si on se contente de consigner les résultats de l'examen clinique et les dosages humoraux indispensables : L'examen est en effet presque toujours négatif ; quant aux dosages humoraux, ils se réduisent à une analyse des urines pour la recherche du sucre et de l'acétone et du sang pour le dosage de la glycémie et de la réserve alcaline.

Il en est tout autrement si on s'efforce de pénétrer, dans chaque cas, le mystère du diabète. Toutes nos observations ont été explorées aussi méticuleusement que possible. Pour chacune d'elles, nous avons orienté nos recherches selon une triple direction.

1^o) Exploration du diabète avec recherche systématique des complications éventuelles du diabète, ce qui suppose, outre l'exploration clinique et biologique de routine,

— **UN EXAMEN VASCULAIRE** complet avec recherche de tous les pouls périphériques et prise de la tension artérielle ; dans les cas litigieux, cet examen est complété par un électrocardiogramme, un indice oscillogométrique et une radiographie des membres ; enfin dans les artérites, par une opacification artérielle,

— UN EXAMEN NEURO-OPHTALMOLOGIQUE avec étude de l'accommodation, de la réfraction, du champ visuel et du fond d'œil avec bilan psychique et électroencéphalogramme dans quelques cas.

— UN BILAN PULMONAIRE avec radiographie pulmonaire et épreuve cutanée à la tuberculine.

— UN BILAN RÉNAL comportant les examens chimiques sanguins et urinaires habituels.

2°) Explorations hépatiques.

Dans la plupart des cas elles ont été répétées et réalisées à des moments différents du diabète.

Nous avons déjà exposé l'instantané hépatique du diabétique :

- FONCTION SANGUINE,
- FONCTION CHROMAGOGUE,
- FONCTION BILIAIRE,
- MÉTABOLISME DES LIPIDES,
- MÉTABOLISME DES PROTIDES,
- TESTS SÉROLOGIQUES,
- PONCTION-BIOPSIE.

3°) Enfin explorations endocriniennes aussi complètes que possible.

Cette exploration doit être dirigée par l'examen clinique ; on apprécie :

LE DÉVELOPPEMENT PONDÉRAL, STATURAL ET PUBÉRAL : cette exploration a son maximum d'importance dans le jeune âge et dans l'adolescence. En plus des pesées et mensurations habituelles, de l'exploration des caractères sexuels primaires et secondaires, ont été fréquemment pratiqués des radiographies des membres destinées à faire connaître le degré et la perfection de l'ossification et des bilans phospho-calciques.

Il faut enfin compléter cet examen par l'EXPLORATION DES DIVERSES GLANDES ENDOCRINES prises isolément, non seulement par l'examen clinique mais aussi à l'aide d'explorations complémentaires. C'est ainsi que ;

— POUR L'HYPOPHYSE, on complètera par la mesure des champs visuels au campimètre, la radiographie de la selle turcique, un électroencéphalogramme et divers dosages hormonaux (oestrogènes et stéroïdes).

— POUR LES SURRÉNALES, par une radiographie des régions surrénaliennes avec ou sans préparation préalable, par des dosages hormonaux, par des épreuves à l'adrénaline, etc ...

— POUR LA THYROÏDE, par une mesure du métabolisme de base.

Il faut enfin dans certains cas, apprécier LA VALEUR DU PANCRÉAS ENDOCRINE ET EXOCRINE : épreuves à l'insuline avec ou sans injection ou ingestion de sucre, radiographie de la région pancréatique et étude du cadre duodénal, tubage pancréatique avec mesure de l'activité trypsique et lipasique du suc.

Ainsi conçue, l'observation d'un diabétique n'est pas simple, elle suppose tout un ensemble de recherches difficiles et laborieuses. Nous avons, pour chaque malade, condensé tous les résultats obtenus et pour simplifier l'exposé, nous nous contentons de mentionner les seuls faits positifs. Il reste entendu toutefois que l'ensemble des recherches ci-dessus exposées, ont été réalisées, presque au complet, dans chaque observation.

Nous donnons à la fin du titre de chaque observation, une interprétation personnelle du diabète, que nous justifierons par la suite, dans les différents chapitres de cette deuxième partie.

Avant d'entrer dans le détail des observations nous tenons à exprimer nos remerciements les plus vifs à tous nos Maîtres des Hôpitaux qui nous ont autorisé à utiliser les documents cliniques recueillis dans les services hospitaliers au cours de nos stages d'internat. Que Messieurs les Professeurs BOULET et CHAPTAL, Messieurs les Doyens EUZIÈRE et GIRAUD, Messieurs les Professeurs JANBON et MARGAROT, trouvent ici la marque de notre vive reconnaissance.

OBSERVATION N° 1

— **Diabète infantile acidotique post-ourlien Insulino-sensible, sans signes endocriniens.**

— **Fonctionnement hépatique normal.**

— **Diabète glucidique probablement pancréatique.**

J. Cou... né le 22 février 1945.

Histoire clinique.

En novembre 1949, à l'âge de 4 ans 10 mois, apparition des premiers symptômes du diabète : glycosurie, 48 grs par litre ; pas d'acétonurie ; glycémie, 1 gr.35. Dans les antécédents, noter une maladie ourlienne à la fin de l'année 1946, à 20 mois.

De novembre 1949 à janvier 1950, traitement du diabète par régime restrictif en hydrates de carbone et insulinothérapie, 20 unités par jour. Avec ce régime quelques accidents hypoglycémiques mineurs.

13 janvier 1950, coma hyper-insulinique.

De janvier à mars 1950, traitement insulinique irrégulièrement suivi, installation d'un amaigrissement progressif mais important, persistance d'une glycosurie de l'ordre de 40 grs par litre.

6 mars 1950, hospitalisation.

Symptomatologie. (6 mars 1950).

Stature et morphologie : celle d'un enfant de cinq ans sans aucune particularité.

Examen clinique strictement négatif ; odeur acétonémique de l'haleine, pas d'hépatomégalie.

Bilan humoral diabétique.

Au moment de l'hospitalisation : glycosurie, 70 grs par litre ; acétonurie, + + + + ; glycémie, 4 grs 65 ; réserve alcaline, 36,10 cc de CO_2 %. Traitement insulinique immédiat, 40 U./jour.

Données métaboliques.

Lipides : à l'hospitalisation : lipides totaux, 14 grs par litre ; cholestérol total, 1 gr 45 par litre. *Après stabilisation* : lipides totaux, 6 g 50 ; cholestérol, 1 gr.45.

Protides et métabolisme azoté (après stabilisation) : azotémie, 0,32 ; protides totaux, 85 grs ; sérine, 55,6 ; globuline, 29 ; rapport sérine-globuline, 1,98.

Explorations hépatiques (après stabilisation).

Fonction biliaire : ni sels, ni pigments, ni urobiline dans les urines ; bilirubinémie, 2 mmg.60.

Coagulation : taux de prothrombine, 80 % de la normale.

Test sérologiques : à l'hospitalisation : thymol-test., 2 unités Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + + + + ; *après stabilisation* : thymol-test, 0 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, 0.

Ponction-biopsie : mésenchyme, normal ; parenchyme, absence de stéatose ; grandes cellules parenchymateuses, noyaux petits de structure normale. Charge glycogénique forte (en cours de traitement insulinique : glycémie, 1 gr).

Avec un régime restrictif hydro-carboné et un traitement insulinique de 35 U. par jour, réparties en 3 injections le diabète est rapidement équilibré : l'acidose disparaît et la glycosurie se stabilise aux environs de 5 grs.

OBSERVATION N° 2

- Diabète infantile sans signes endocriniens.
- Hépatomégalie, explorations hépatiques normales.
- Diabète glucidique d'origine pancréatique.

D. Roq... née le 5 août 1943.

Histoire clinique :

En novembre 1948, à l'âge de 5 ans, apparition des symptômes révélateurs du diabète : polydypsie, polyurie progressivement croissante jusqu'à atteindre 4 litres par jour, prurit vulvaire. Pas d'antécédents personnel ou familial notables.

Décembre 1948, glycosurie, 65 grs par litre ; acétonurie, ++ ; glycémie, 4 grs 80 ; réserve alcaline, 40.

De décembre 1948 à août 1949, régime restrictif hydro-carboné et insulinothérapie, 30 unités par jour.

Symptomatologie (août 1949).

Stature et morphologie : enfant normalement proportionnée ; poids, 14 kg 500 ; taille, 1 m,04 ; aucune dysmorphie.

Exploration hépatique : hépatomégalie ; le foie déborde le rebord costal de trois travers de doigt ; aucun signe clinique d'insuffisance.

Exploration endocrinienne : corps thyroïde hypertrophié ; aucun signe clinique de dysthyroïdie ; métabolisme de base, 6 %.

Bilan humoral diabétique.

Glycosurie, 5 grs par litre ; pas d'acétonurie ; glycémie, 1 gr 40 ; réserve alcaline, 52 cc de CO_2 %.

Données métaboliques.

Lipides (après stabilisation) : cholestérol, 1,40 ; lipides totaux, 6,50.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,32 ; protides totaux, 76 grs.

Substances minérales : phosphorémie, 33 mgr ; phosphatases, 12 U. Cayla.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : absence de sels, de pigments biliaires, d'urobuline dans les urines. Bilirubinémie, 1,8.

Coagulation : temps de Howell, 4 min. ; temps de Quick, 14 sec. ; taux de prothrombine, 90 % de la normale.

Rose bengale : après 1/2 h., 10 %.

Tests sérologiques (après stabilisation) : thymol-test, 0 ; céphaline-cholestérol-test, 0.

Ponction-biopsie : mésenchyme, normal ; parenchyme, sub-normal ; noyaux de petite dimension mais sans anomalies de structure. Rapport nucléo-plasmatique bas. Charge glycogénique moyenne.

OBSERVATION N° 3

Publiée à la Soc. de. Sc. méd. de Montpellier, par MM. GIRAUD, LATOUR, COMBIER et JEAN.

— Diabète grave infantile, obésité, infantilo-nanisme, coma diabétique insulino-sensible, néphrite glomérulo-tubulo-interstitielle terminale.

— Absence d'insuffisance hépatique. Noyaux hépatiques vacuolaires.

— Diabète protido-glucidique, origine surrénale probable.

R. SER..., né en 1929.

Histoire clinique.

En 1935, à l'âge de 6 ans, premières manifestations du diabète, avec polyphagie, polyurie, polydypsie ; aucune étiologie précise familiale ou personnelle.

De 1935 à 1949, de l'âge de 6 ans à l'âge de 21 ans, le diabète a été régulièrement traité par un régime restrictif hydro-carboné et une dose d'insuline de 20 U. par jour. Les deux seules manifestations qui aient émaillé l'histoire de ce diabète ont été : en 1938, un *coma glycémique* et en 1945, un *coma diabétique* insulino-sensible. A l'occasion de cet accident acidotique, quelques manifestations rénales sont apparues très rapidement curables : œdème de la face, légère albuminurie, hyperazotémie, 0,75. La dose d'insuline journalière est de 40 U. depuis 1945. Il faut signaler que dès l'apparition du diabète, le développement statural s'est arrêté ; l'enfant ne s'est pas développé et est resté de petite taille, cependant son intelligence est normale.

20 décembre 1949, à l'occasion d'une pneumopathie subaiguë, interruption du traitement insulinique pendant 48 heures.

24 décembre 1949 : coma complet. Le jeune malade est hospitalisé.

Symptomatologie.

Stature et morphologie : petite taille, 1 m,40 ; faciès semi-lunaire, poupin ; obésité tronculaire discrète, segments de membres bien proportionnés ; testicules en place, de dimension normale ; pilosité pubienne et axillaire rare ; ni barbe ni moustache.

Coma profond, odeur acétonémique de l'haleine ; globes oculaires hypotoniques. L'examen clinique ne révèle aucune anomalie viscérale.

Bilan humoral diabétique.

Glycosurie, 50 grs par litre ; acétonurie, + + + + ; glycémie, 5 grs30 ; réserve alcaline, 39 cc de CO₂ % ; azotémie, 3 grs 10 ; albuminurie, cylindrurie.

Evolution clinique.

Le traitement institué d'urgence par perfusion veineuse sucrée, salée, et bicarbonatée, associée à de fortes doses d'insuline entraîne une amélioration rapide ; le malade sort du coma mais il reste agité et vomit à plusieurs reprises.

Dès le 26 décembre, s'installe une oligurie qui va en s'accroissant si bien que le 27, la diurèse n'est que de 300 cc. Les jours suivants, elle atteint 500, puis 900 cc. ; mais en dépit des divers traitements institués (injection intraveineuse de novocaïne, infiltration du pédicule rénal), l'azotémie ne cesse de croître et le malade succombe le 31 décembre. Le dernier bilan humoral pratiqué donne : glycémie, 1 g 12 ; réserve alcaline, 41 cc de CO₂ % ; ni glycosurie, ni acétonurie ; azotémie, 3 gr15.

Etude nécropsique.

Reins : petits, pâles et blanchâtres ; coloration des pyramides, identique à celle de la corticale ; nombreuses suffusions hémorragiques dans les zones glomérulaires.

Etude histo-pathologique : lésions tubulaires caractérisées par une nécrose de la paroi de certains tubes avec formation de cylindres granuleux. Infiltration intertubulaire lympho-histiocytaire. Lésions glomérulaires irrégulièrement réparties : certains glomérules sont normaux, sur d'autres, la capsule de Bauwman est partiellement sclérosée et en forme de croissant fibreux ; ailleurs enfin, elle est totalement sclérosée et hyalinisée.

Pancréas : le parenchyme exocrine est normal ; les îlots de Langerhans sont rares et en partie sclérosés.

Foie : mésenchyme normal ; parenchyme, lésions histologiques mineures caractérisées par l'existence de très nombreux noyaux vacuolaires répartis sur tout le lobule. Pas d'anisocaryose. Pas de stéatose. La charge glycogénique n'a pu être étudiée en raison du prélèvement nécropsique.

Les explorations hépatiques sommaires réalisées ont un grand intérêt elles montrent :

— *L'absence d'insuffisance fonctionnelle du foie.*

— *L'absence de stéatose hépatique*, malgré la destruction presque totale des îlots de Langherans, constatation qui tend à minimiser la participation des cellules α - langheransiennes dans le syndrome de P. MAURIAC.

— *L'existence de noyaux vacuolaires* en très grand nombre qui, nous le verrons, traduit certainement un processus de catabolisme protéique avec anabolisme glucidique.

OBSERVATION N° 4

Publiée à la Soc. des Sc. Méd. de Montpellier ; le 4 mars 1949 par MM. CHAPTAL, CAZAL, BRUNEL, PIETRI, LEVY, JEAN.

Syndrome de P. Mauriac, avec diabète sucré insulino-instable, nano-infantilisme, obésité ; oedème des membres inférieurs à rechute sans substratum rénal ou cardiaque ; coma diabétique avec régression de l'obésité.

— Hépatomégalie ; stéatose hépatique et noyaux vacuolaires.

— Diabète protido-lipido-glucidique, origine probablement hypophysaire.

E. P...., née le 21 décembre 1933.

Histoire clinique.

En novembre 1941, à 8 ans, apparition de polyurie, de polydypsie avec amaigrissement ; glycosurie, 60 grs par litre ; acétonurie, + + + ; glycémie, 2 grs %.

De novembre 1941 à juillet 1946, le traitement est très irrégulièrement suivi ; le régime hydro-carboné varie de 100 à 200 grs par jour ; l'insuline de 15 à 40 unités. Pendant cette période, se produisent plusieurs accidents hypoglycémiques aboutissant souvent au coma ; depuis l'installation du diabète, arrêt très net du développement staturo-pondéral.

Juillet 1946 : hospitalisation pour acidose grave.

Symptomatologie (juillet 1946).

Stature et morphologie : poids, 21 kgs700 (celui d'un enfant de 10 ans 1/2) ; taille, 1m,21. Obésité tronculaire nette ; faciès poupin ; aspect infantile (pas de seins, vulve antérieure, absence de poils, absence de menstruation). De plus, œdèmes importants des membres inférieurs remontant jusqu'aux genoux.

Exploration digestive : hépatomégalie importante : le foie déborde le rebord costal de 5 cms.

Exploration neurologique : aréflexie achilléenne bilatérale ; enfant intelligente, mais cleptomane et habituée à la masturbation ; radiographie du crâne, normale.

Exploration cardio-vasculaire : sans particularités ; tension artérielle, 9,5/5.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 1 1.500 ; glycosurie, 47 grs par l., 70 grs par jour ; acétonurie, + + + ; glycémie, 3 grs 49 ; réserve alcaline, 48,1 cc de CO_2 % ; azotémie, normale ; absence d'albumine et de cylindres dans les urines.

Données métaboliques (après traitement insulinique).

Lipides : cholestérol total, 1,66 ; lipides totaux, 10 grs.

Explorations hépatiques (après traitement insulinique).

Fonction biliaire : absence de sels, de pigments biliaires, et d'urobuline dans les urines ; bilirubinémie, 12 mgr.

Rose Bengale : injection intra-veineuse de 1cc5 (20 mgs par cc.) 35 min. plus tard, dans le sérum 2 mgs 66 par lit. Taux de rose bengale, 20 % de la normale.

Ponction-biopsie : mésenchyme, normal ; parenchyme, cellules hépatiques tassées les unes contre les autres, turgescentes et gonflées, aplatisant les sinusoides. Stéatose légère à grosses vacuoles sans topographie précise, noyaux réguliers mais presque tous vacuolaires. Charge glycogénique forte.

Evolution clinique.

Pendant le séjour hospitalier de juillet 1946, l'acidose disparaît rapidement et le diabète est réglé avec 150 grs d'hydrates de carbone et 70 U d'insuline. Les œdèmes disparaissent, le foie reste très gros, le poids augmente, la taille reste toujours inchangée.

En avril 1947, doses d'insuline portées à 90 U par jour, hépatomégalie et développement inchangés.

En septembre 1947, œdème léger des membres inférieurs sans symptômes cardiaque, rénal ou hépatique.

En novembre 1947, dyspnée, œdèmes volumineux des membres inférieurs, circulation collatérale, pas d'ictère ; l'insuline est portée à 100, 110, 150, 200 unités par jour.

En novembre 1948, à l'occasion d'une pneumopathie aiguë, le diabète change totalement d'aspect ; l'obésité et l'hépatomégalie disparaissent, un coma diabétique s'installe. Le coma est réversible après une instabilité de plusieurs jours pendant lesquels se produisent de véritables fluctuations anarchiques du bilan humoral.

A la fin de novembre 1948, la stabilisation est acquise avec 150 grs d'hydrate de carbone et 50 U d'insuline.

En février 1949, l'enfant a repris son aspect antérieur ; âgée de 16 ans, elle mesure toujours 1m,25 et pèse 25 kgs, l'infantilisme persiste ; l'obésité et l'hépatomégalie ont réapparu.

Dosage des 17-cétostéroïdes urinaires, traces indosables,

OBSERVATION N° 5

Publiée à la Soc. de pédiatrie du Languedoc, mars 1950, par MM. GIRAUD, CAZAL, BOYER et LEVY.

- **Syndrome de P. Mauriac, typique.**
- **Hépatomégalie; hyperbilirubinémie; noyaux hépatiques vacuolaires.**
- **Diabète protido-glucidique d'origine surrénale.**

J. A.... né en 1931.

Histoire clinique.

En 1941, à l'âge de 10 ans, apparition des premières manifestations du diabète à l'occasion d'un épisode asthénique. D'emblée insulinothérapie 40, 30, puis 20 unités quotidiennes. Aucune notion étiologique personnelle ou familiale.

De 1941 à 1948, diabète traité très irrégulièrement sans régime alimentaire strict et avec des cures insuliniques discontinues (5 à 6 cures insuliniques à des doses non précisées). Pas de croissance staturale.

En 1948, accident acidotique grave.

En mai 1949, hospitalisation.

Symptomatologie.

Stature et morphologie : taille, 1 m47 ; poids, 38 kgs ; pas de poils axillaires ; pas de duvet labial ; pilosité pubienne à peine marquée ; cheveux normaux ; adiposité tronculaire diffuse ; aspect lunaire, poupin du visage.

L'exploration radiologique du squelette montre un retard dans la soudure des épiphyses.

Exploration génitale : testicules minuscules mais en situation normale ; verge en miniature ; absence de caractères sexuels secondaires.

Exploration digestive : hépatomégalie : le foie déborde le rebord costal de 5 cm ; il est lisse, indolore, régulier ; rate, non perceptible ; pas de circulation collatérale ; pas d'ascite.

Exploration neurologique : développement intellectuel absolument normal ; le jeune malade suit les cours préparatoires aux examens de la première partie du baccalauréat.

Examen clinique et neurologique sans particularités. Radiographie du crâne : selle turcique normale ; calcification méningée importante. Exploration ophtalmologique et champs visuels normaux. Liquide céphalo-rachidien, normal. Electroencéphalogramme, intrication du rythme occipital normal et d'un rythme rapide de 14, 15 c/s.

Exploration endocrinienne : thyroïde normale non hypertrophiée ; métabolisme de base — 17, %. Hypophyse, cf. exploration neurologique ; testicules, cf. exploration génitale.

Bilan humoral diabétique.

(Bilan initial avec 20 unités d'insuline quotidienne, sans régime fixe) : Diurèse, 2 l. 500 ; glycosurie, 46 grs par litre, 115 grs par 24 h. ; acétonurie, + + + ; glycémie, 2 grs60 ; réserve alcaline, 47 cc de CO₂ %. Epreuve d'hyperglycémie provoquée par injection intraveineuse d'1/4 de mg d'adrénaline : avant, 2 grs 34 % ; après 1/2 h., 2 grs98 ; 1 h., 3 grs 02 ; 2h., 3 grs 12.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol total, 1,97 ; lipides totaux, 10 grs, après stabilisation, 6 grs30.

Protides : azotémie, 0,35 ; pas d'albuminurie ; pas d'élément anormal dans le culot ; protides totaux du plasma, 99 grs ; sérine, 60 ; globuline, 39 ; rapport sérine-globuline, 1,53.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : urobilinurie ; bilirubinémie, 12 mgs.

Coagulation : temps de Howell, 5 min. ; temps de Quick, 17 sec ; taux de prothrombine, 70 % de la normale.

Epreuve à la quinine : normale.

Tests sérologiques : thymol-test, 3 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + +.

Ponction-biopsie : mésenchyme, normal. Parenchyme : absence de stéatose, cellules volumineuses, tassées, prenant l'aspect de cellules végétales. Les noyaux sont presque tous vacuolaires surtout dans les régions périportales et intermédiaires. Après coloration au carmin de Best : teneur en glycogène forte, homogène, régulière, à l'intérieur des vacuoles des noyaux, nombreuses boules de glycogène.

Explorations hépatiques en cours de coma insulinaire.

Ponction-biopsie : très légère stéatose centro-lobulaire (1 cellule graisseuse tous les 3 ou 4 champs). Disparition de tous les noyaux vacuolaires. Charge glycogénique très irrégulière, à côté de zones surchargées en glycogène, existent des zones sans glycogène (glycémie, 0,48).

OBSERVATION N° 6

- **Diabète suraigu post-ourlien révélé par un coma-acidosique initial.**
- **Explorations hépatiques négatives.**
- **Diabète glucidique pancréatique.**

A. DUL... né le 16 octobre 1941.

Histoire clinique.

Le 10 mars 1950, oreillons sans symptomatologie abdominale ou encéphalique.

Le 3 avril 1950, installation en quelques heures de signes traduisant un diabète (polydypsie, polyurie), une acidose (sommolence, anorexie), un collapsus cardio-vasculaire (tachycardie, tension artérielle imprenable).

Symptomatologie.

Tableau clinique de coma diabétique avec collapsus.

Morphologie d'un enfant de 9 ans ; pas d'obésité, pas d'hépatomégalie.

Aucun signe neurologique : Kernig, angle droit. Encéphalographie gazeuse normale ; étude des trois liquides, normale.

Bilan humoral diabétique (à l'entrée avant tout traitement insulinique).

Glycosurie, très abondante ; acétonurie, + + + + ; glycémie, 4 grs60 ; réserve alcaline, 31 cc de CO_2 %.

Données métaboliques (recueillies soit en cours du traitement du coma, soit après, avant équilibre du diabète).

Lipides : cholestérol total, 2 grs28, 2 grs25 (glycémie, 2,20), 1,75 (glycémie, 1,10). Lipides totaux, 14 grs10 (glycémie, 2grs20), 6 grs60 (glycémie, 1,gr10).

Protides totaux : 77 grs.

Dosage des 17-cétostéroïdes urinaires : 1 mg5 par 24 h.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : absence dans les urines de sels, de pigments biliaires, et d'urobiline ; bilirubinémie, 1 mg.

Coagulation : pendant l'acidose : temps de Quick, 14 sec. ; temps de Howell, 14 min ; taux de prothrombine, 80 %. Après stabilisation : taux de prothrombine, 60 %.

Tests sérologiques : avant stabilisation : thymol-test, 4 ; après stabilisation : thymol-test, 0 ; céphaline-cholestérol-test, 0.

Ponction-biopsie (3 jours après le début du traitement insulinique, en cours d'acidose) : mésenchyme, normal ; parenchyme, grandes cellules hépatiques à petits noyaux, pas de stéatose ; pas de noyaux vacuolaires, rapport nucléo-plasmatique bas. Charge glycogénique, forte (glycémie, 3 grs 38).

Deuxième ponction en phase de stabilisation : aspect identique, charge glycogénique forte.

Modalité évolutive.

Le coma diabétique a été très rapidement réversible par le traitement insulinique ; le collapsus, par la perfusion ; le diabète est actuellement stabilisé avec 20 unités d'insuline quotidienne.

OBSERVATION N° 7

Publiée à la Soc. des Sc. Méd. de Montpellier, 4 février 1949 par MM. CHAPTAL, BRUNEL, PICARD et LEVY.

— Diabète infantile grave avec obésité, nano-infantilisme ; coma acidosique et néphrite glomérulo-tubulaire aiguë terminale.

— Stéatose hépatique et noyaux vacuolaires.

— Diabète protido-lipido-glucidique probablement hypophysaire.

G. J... née le 24 jui'let 1934.

Histoire clinique.

Novembre 1946, à l'âge de 12 ans, primo-infection tuberculeuse grave, la jeune malade est envoyée en sanatorium.

Décembre 1946, pendant le séjour sanatorial, découverte d'une glycosurie devant une polyurie insolite.

Février 1947, institution d'un traitement insulinique et d'un régime restrictif hydro-carboné.

Mai et juin 1948, aggravation nette de l'état diabétique ; polyurie et polydypsie marquées ; la glycosurie oscille autour de 100 grs par l. et la glycémie est de 2 grs60.

Le 8 juillet 1948, hospitalisation devant l'aggravation récente.

Symptomatologie.

Stature et morphologie : enfant peu développée ; poids, 32 kgs ; taille, 1m36. Obésité tronculaire nette ; absence de caractères sexuels secondaires ; pas de développement des seins ; absence de poils pubiens et axillaires ; vulve infantile ; enfin légère aménorrhée.

Exploration pulmonaire : quelques calcifications hilaires gauches.

Exploration endocrinienne : hypertrophie légère du corps thyroïde ; selle turcique de petite dimension.

Bilan humoral diabétique.

Glycosurie oscillant de 9 à 50 grs par litre, pas d'acétonurie ; glycémie, 1gr40 ; réserve alcaline, 45 cc de CO_2 %.

Données métaboliques (en cours de traitement du coma).

Lipides : cholestérol total, 1 gr82 ; lipides totaux, 6,60.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,32 ; protides totaux, 58 grs50. Pas d'albuminurie ni de cylindrurie ; élimination des chlorures et de l'urée, physiologique.

Evolution terminale.

Le 12 juillet, arrêt du traitement insulinique devant l'équilibration du diabète.

Le 14 juillet à 8 h, bilan hydro-carboné subnormal, mais cylindrurie granuleuse et hématurie.

A 13 h., dyspnée paroxystique, constatation d'une dilatation gastrique aiguë très importante : aspiration continue.

A 19 h., coma acidotique (glycémie, 2 g.95 ; réserve alcaline, 10 cc de CO_2 % ; glycosurie, 37 grs par l. ; acétonurie ; chlorémie (en Cl.), 1,60/3,74 = 0,45) irréversible et mortel malgré 100 unités d'insuline par heure.

A 23 h. : exitus.

Etude nécropsique.

Reins : glomérules œdématisés ; tubes contournés sous-corticaux-vacuolisés avec forte infiltration glycogénique. Cylindrurie granuleuse intratubulaire.

Foie : mésenchyme, les cellules de Kupffer renferment de très nombreux pigments cytoplasmiques. Parenchyme, stéatose parcellaire minime diffuse non systématisée. Noyaux par endroits vacuolaires. La charge glycogénique n'a pas été étudiée en raison du prélèvement nécropsique.

OBSERVATION N° 8

Publiée à la Soc. des Sc. de Méd. de Montpellier. Février 1950 par MM. GIRAUD, CAZAL, LATOUR, SALVAING.

— **Dysfonctionnement endocrinien** : aménorrhée et infantilisme primitif, installation ultérieure d'un syndrome complexe associant diabète grave insulino-résistant, sclérodémie et hyperthyroïdie légère.

— **Stéatose peri-lobulaire, noyaux vacuolaires.**

— **Diabète lipido-glucidique, probablement hypophysaire.**

V. FAB... née en 1930.

Histoire clinique.

En novembre 1948, à 18 ans, première et seule menstruation peu abondante. Depuis, aménorrhée totale.

En mai 1949, à l'âge de 19 ans, après un épisode d'asthénie et d'anorexie, installation d'un amaigrissement rapidement important, de l'ordre de 15 kgs en 3 semaines ; dès ce moment-là, découverte d'une glycosurie importante.

De mai à août 1949, traitement irrégulier par régime et insuline.

En août 1949, devant l'aggravation progressive de son état, et devant l'inefficacité du traitement suivi jusque-là, hospitalisation.

Symptomatologie (août 1949).

Stature et morphologie : aspect infantile ; taille 1,46 m ; poids, 42 kgs ; seins non développés ; très rare pilosité axillaire et pubienne ; vulve de type infantile ; grandes lèvres atrophiques.

Peau : infiltration dermique très nette sur le thorax, plus discrète à la face, presque nulle sur les membres ; doigts effilés avec troubles vaso-moteurs. existence donc d'un processus sclérodémique manifeste.

Exploration digestive : pas d'hépatomégalie.

Exploration génitale : utérus aplasique et rétroversé ; annexes non perceptibles.

Exploration thyroïdienne : corps thyroïde non hypertrophié, métabolisme de base, — 30 %.

Exploration ostéo-articulaire : retard d'ossification des cartilages de conjugaison.

Exploration neurologique : aucun signe de localisation, psychisme puéril et intelligence nettement déficiente : malgré des études prolongées, elle n'a pas réussi à obtenir le certificat d'études primaires. Radiographie du crâne : sans anomalies ; selle turcique normale. Pneumo-encéphalographie gazeuse par voie lombaire : ventricules de dimensions normales ; corticalité très peu imprégnée ; lacs de la base très distendus, notamment au-dessus de la selle turcique, à la citerne opto-pédonculaire. Etude des trois liquides : rachidien, (leucocytes, 4 ; glucose, 1 gr40 ; albumine, 0 gr25 ; chlorure, 7 grs70) sus et sous-tentorial (pas de modifications des éléments chimiques : par contre 11 et 23 leucocytes dans les deuxième et troisième verres). Electro-encéphalogramme : dysrythmie polyrythmique avec apparition d'ondes lentes à trois et quatre c/s, indice d'une labilité corticale.

Exploration ophtalmologique : oedème papillaire bilatéral avec aspect flou des papilles ; champ visuel normal.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 1 l 200 ; glycosurie, 12 grs par l. ; acétonurie, + ; glycémie, 2 grs30 ; réserve alcaline, 52 (malade en traitement insulinique, 30 U depuis 3 mois). Malgré un traitement insulinique important (60, puis 80, puis 100 U par jour), persistance prolongée d'une discrète acétonurie, d'une glycosurie de 80 grs par jour, et d'une flèche hyperglycémique matinale à 2 grs50.

Données métaboliques.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,32.

Substances minérales : chlore globulaire, 6 grs084 (en Cl Na) ; chlore plasmatique, 3 grs032 ; rapport chloré, 0,50 ; calcémie, 100 mil. ; calcium ionisé, 41 mgr par l.

Explorations hépatiques.

Coagulation : temps de Howell, 1 min. 55 sec. ; temps de Quick, 20 sec. ; prothrombine, 36 % de la normale.

Test sérologiques : avant stabilisation : thymol-test, 2 U Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + + +. Après stabilisation : thymol-test, 2 U Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + +.

Ponction-biopsie (après équilibre du diabète) : mésenchyme : normal ; parenchyme : stéatose péri-lobulaire à grosses vacuoles ; nombreux noyaux vacuolaires ; charge glycogénique : forte.

OBSERVATION N° 9

— **Diabète acidotique grave d'apparition brutale ; acromégalie ; aréflexie achilléenne.**

— **Diabète probablement hypophysaire.**

J. CHER... né en 1929.

Histoire clinique.

En février 1949, apparition brutale en 24 h. des signes révélateurs habituels du diabète, rapide amaigrissement.

Le 24 mars 1949, hospitalisation.

Symptomatologie.

Stature et morphologie : taille, 1m77 ; poids, 71 kgs ; distribution du tissu graisseux, normale ; distribution pileuse, sans anomalies ; tendance acromégalique (pointure des souliers, 44 ; hippocratisme digital).

Exploration neurologique : aréflexie achilléenne bilatérale. Radiographie du crâne, normale. Les autres appareils ne présentent pas d'anomalies.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 5 l. par jour ; glycosurie, 55 à 60 grs par l., 250 à 300 grs par 24 h. ; acétonurie ; glycémie, 1 gr.50 ; réserve alcaline, 38 cc. de CO₂ % ;

hyperglycémie provoquée par ingestion de 50 grs de sucre, avant, 1,93 ; après, 3,52 ; 3,12 ; 3,07.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol total, 1 gr 51.

Protides et métabolisme azoté : protides totaux, 98 grs par l ; rapport sérine/globuline, $68/30 = 2,26$; azotémie, 0,32.

Substances minérales : chlore globulaire sur chlore plasmatique (en Cl) $1,60/3,05 = 0,52$. Eau libre, 490 grs par l. ; eau liée, 162 grs ; eau totale, 652 grs par l.

Métabolisme de base : - 7 %.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : absence de sels et de pigments biliaires ; pas d'urobilinurie ; bilirubinémie, 8 mgrs.

Tests sérologiques : thymol-test, 3 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + +.

OBSERVATION N° 10

- - Diabète acidosique insulino-instable ; Aréflexie achilléenne.
- Stéatose centro-lobulaire et noyaux vacuolaires.
- Diabète protido-glucidique probablement surrénal.

P. GIB... né en 1912.

Histoire clinique.

En 1932, à l'âge de 20 ans, apparition très rapide des signes d'un diabète grave : diurèse, 9 l. par jour ; glycosurie, 550 grs par 24 h. ; acétonurie importante. Glycémie, 2 gr37. Traitement : régime et insulinothérapie (100 unités par jour).

En septembre 1933, ictère catarrhal ; pas d'influence fâcheuse sur l'évolution du diabète ; guérison spontanée en quelques semaines (cholestérolémie pendant l'ictère, 3 grs08).

De 1933 à 1945, diabète parfaitement stabilisé avec 60 U. d'insuline.

Novembre 1945, pré-coma acidosique, insulino-sensible.

Août 1949, dans un accident de moto, fracture de jambe.

Septembre 1949 adressé par le service chirurgical en raison de l'instabilité du diabète.

Symptomatologie.

Aucune caractéristique clinique à l'exception d'une aréflexie achilléenne bilatérale.

Bilan humoral diabétique (pratiqué avec un régime à 260 grs d'hydrates de carbone et 80 U. d'insuline par jour).

Diurèse, 2 l. ; glycosurie, 77 grs par 24 h. ; pas d'acétonurie ; glycémies très instables : le matin à jeun toujours très élevée, oscille entre 3 grs 92 et 5 grs40.

L'étude des glycémies échelonnées sur 24 h. montre de grandes variations ; 8 h., 4 grs41 ; 11 h., 1 gr57 ; 17 h., 1 gr. ; 23 h., 0 gr.73. Epreuve d'hyperglycémie provoquée à l'adrénaline donne les résultats suivants : avant, 1,28 ; 30 min, 1,86 ; 1 h., 1,68 ; 1.h30, 1,81 ; 2 h., 1,28. Réserve alcaline oscille entre 40 et 52 cc de CO₂ %.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol total, 1 gr50 ; lipides totaux, 6 grs.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,32 ; protides totaux, 80 grs ; sérine, 48 ; globuline, 32 ; rapport sérine/globuline, 1,47.

17-cétostéroïdes dosés sur une diurèse de 1 l. par 24 h., 5 mgs ; sur une diurèse de 2 l.500 par 24 h., 3 mgs5.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : absence de sels et de pigments biliaires dans les urines ; pas d'urobilinurie ; bilirubinémie, 11 mgs.

Coagulation : temps de Howell, 4 min. ; temps de Quick, 15 sec. ; prothrombine, 100 % de la normale.

Tests sérologiques : en cours d'instabilité : thymol-test, 4 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + + ; en phase de stabilisation : thymol-test, 2 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + + ; réaction de Takata-Ara, positive du 1/32 au 1/64.

Ponction-biopsie : lésions histologiques minimales. Stéatose à grosses vacuoles à prédominance centro-lobulaire. Noyaux petits dont d'assez nombreux vacuolaires. Charge glycogénique forte (glycémie, 4 grs).

Diabète très difficile à équilibrer ; comas hypoglycémiques fréquents, persistance d'une flèche d'hyperglycémie le matin pendant plusieurs mois.

OBSERVATION N° 11

Publiée à la Soc. Méd. des Hop. de Paris, 24 mars 1950 par MM. SERRE et MIROUZE.

- Diabète grave avec artérite du membre inférieur droit.
- Stéatose et noyaux vacuolaires.
- Diabète protido-glucidique hypophyso-surrénal.

M. ROU... instituteur né en 1912.

Histoire Clinique.

En 1934, à l'âge de 22 ans, apparition des premiers symptômes du diabète. Equilibre vite obtenu par le régime et l'insulinothérapie (60 unités).

De 1934 à 1949, diabète bien compensé. A noter seulement 2 accidents d'acidose et de pré-coma, rapidement jugulés par une thérapeutique insulinique et rehydratante.

En 1949, accidents hypoglycémiques ilératifs, aboutissant parfois au coma, en second lieu claudication intermittente du membre inférieur droit.

Juin 1949, hospitalisation.

Symptomatologie (juin 1949).

Stature et morphologie : sans particularité ; pilosité abondante mais de type masculin.

Exploration cardio-vasculaire : cœur normal, électrocardiogramme normal ; tension artérielle, 13 / 7 ; vaisseaux, absence de battements et d'index oscilométrique sur tous les vaisseaux du membre inférieur droit. Une aortographie objective une oblitération vasculaire étendue sur une dizaine de cm. sur le tronc ilio-fémoral droit avec reperméabilisation des gros troncs sous-jacents. Examen clinique négatif par ailleurs.

Bilan humoral diabétique (avec 78 unités d'insuline par jour et un régime mal adapté).

Diurèse, 2 à 3 l. ; glycosurie, 20 grs par l. ; pas d'acétonurie ; glycémie, 1 gr.53 ; réserve alcaline, 40 cc de CO₂ %.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol total, 1 gr75 à 2 grs05 ; lipides totaux, 8gr20 à 11 gr25.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0 gr.33 ; protides totaux, 82 grs par l. ; urée urinaire, 4 à 6 grs par l.

Electrolytes : K, 199 mungs par l.

Dosage des 17-cétostéroïdes urinaires, 17 mgs par 24 h.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : sels et pigments biliaires urinaires ; bilirubinémie, 15 mgs.

Coagulation : temps de Howell, 2 min. ; temps de quick, 13 sec. ; taux de prothrombine, 80 % de la normale.

Tests sérologiques (avant et après stabilisation) : thymol-test, 2 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + + +.

Ponction-biopsie : mésenchyme, normal ; parenchyme, stéatose parenchymateuse minime, pigments centro-lobulaires, noyaux vacuolaires abondants, rapport nucléo-plasmique bas. Pas de modifications après facteurs lipotropes.

Charge glycogénique forte, homogène, régulière.

OBSERVATION N° 12

— **Diabète ancien insulino-sensible ; aréflexie achilléenne.**

— **Explorations fonctionnelles hépatiques normales.**

— **Diabète glucidique probablement pancréatique.**

J. MARC... né en 1881.

Histoire clinique.

En 1917, à 26 ans, constatation des premiers symptômes diabétiques, mais ils sont négligés en raison de leur discrétion.

En 1925, première analyse d'urine, glycosurie, 60 grs par l.

De 1925 à 1927, sous l'action d'un simple régime restrictif en hydrates de carbone, la glycosurie disparaît.

En 1927, reprise des symptômes avec amaigrissement ; en plus du régime restrictif, institution d'un traitement insulinique de 60 à 80 unités par jour, maintenu depuis.

Depuis 1927, l'histoire de ce diabétique a été jalonnée par l'apparition d'une tuberculose fibro-caséuse, bi-apicale, bénigne, spontanément curable avec comme seules séquelles, des lésions calcifiées des 2 sommets ; et par des accidents hypoglycémiques fréquents, aboutissant parfois au coma.

En 1949, hospitalisation pour régler le régime et l'insulinothérapie.

Symptomatologie.

Le bilan actuel correspond donc au bilan clinique et humoral d'un homme de 68 ans diabétique depuis 32 ans et traité par l'insuline depuis 22 ans.

Stature et morphologie : malade bien proportionné ; taille et poids sans particularité ; distribution pileuse normale et de type masculin.

Peau : carotinodermie palmo-plantaire.

Exploration cardio-vasculaire : cœur normal ; vaisseaux souples ; pouls normalement perçu aux 4 membres ; tension artérielle, 14 / 7.

Exploration pulmonaire : calcifications des 2 sommets prédominant au sommet gauche.

Exploration neurologique : aréflexie achilléenne bilatérale.

Exploration digestive : denture en très mauvais état ; pas d'hépatomégalie, pas de splénomégalie.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 2 l. ; glycosurie, 15 grs par l. ; pas d'acétonurie ; glycémie, 2 grs29 ; réserve alcaline, 40 cc de CO² %.

Données métaboliques (en phase de stabilisation).

Lipides : cholestérol total, 1 gr8 ; lipides totaux, 5 grs76.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,35 ; protides totaux, 76.

Substances minérales : calcémie, 118 mgs ; potassium, 0,227 grs par l. de sérum ; chlore globulaire (en Cl Na), 3 grs 62 ; chlore plasmatique, 1gr 72 ; rapport chloré, 0,56.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : absence de sels et de pigments biliaires dans les urines ; pas d'urobilinurie ; bilirubinémie, 2 mgs50.

Coagulation : temps de Howell, 1 min. ; Temps de Quick, 10 sec. ; fibrine, 3 grs70 ; taux de prothrombine, 85 % de la normale.

Tests sérologiques : thymol-test, 0 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, ±.

Ponction-biopsie (en phase de stabilité) : mésenchyme normal ; parenchyme, subnormal. Stéatose parcellaire très légère dans la zone moyenne ; pigments intra-cellulaires centro-lobulaires abondants ; anisocaryose discrète ; pas de noyaux vacuolaires, charge glycogénique moyenne.

OBSERVATION N° 13

— **Diabète acidotique avec sclérose combinée de la moelle.**

— **Diabète protido-glucidique.**

J. GONZ... mineur de fond né en 1909.

Histoire clinique.

En 1939, à l'âge de 40 ans, découverte fortuite d'une glycosurie à l'occasion d'explorations systématiques pratiquées en présence d'un syndrome sciatalgique bilatéral.

De 1939 à 1948, pas de traitements.

A la fin de l'année 1948, institution d'un régime assez large avec 30 U. d'insuline par jour.

Symptomatologie (janvier 1949).

Exploration neurologique : syndrome de sclérose médullaire combinée avec paraparésie, aréflexie tendineuse, hypotonie, babinski bilatéral, pas de troubles sensitifs. Radiographie du rachis, normale ; liquide céphalo-rachidien normal ; transit lipiodé normal.

L'examen clinique est par ailleurs entièrement négatif.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 1 l. 3/4 ; glycosurie, 40 grs par l. ; 70 grs par 24 h. ; pas d'acétonurie ; glycémie, 2 grs30 ; réserve alcaline, 45 cc de CO₂ %.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol total, 4 grs50 ; lipides totaux, 7 grs.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,32 ; protides totaux, 99 grs ; sérine, 70 ; globuline, 29 ; rapport sérine/globuline, 2,7 (avant et après stabilisation).

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : urobilinurie ; bilirubinémie, 14 mgs.

Coagulation : temps de Howell, 5 min. ; temps de Quick, 16 sec. ; taux de prothrombine, 85 % de la normale.

Rose bengale : 16 %.

Tests sérologiques : thymol-test, 2 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + + +.

Traitement prescrit : 200 grs de glucides, 100 unités d'insuline par jour ; stabilisation rapide du diabète : persistance sans changement du syndrome neurologique.

OBSERVATION N° 14

- Coma diabétique.
- Stéatose diffuse légère.
- Diabète probablement hypophysaire avec insuffisance pancréatique aiguë.

E. GAS... né le 17 avril 1917.

Histoire clinique.

En janvier 1949, à l'âge de 32 ans, apparition progressive des premiers symptômes du diabète ; pas d'amaigrissement ; glycosurie de l'ordre de 50 grs par 24 h., pas de traitement régulier.

24 novembre 1949. Hospitalisé d'urgence, dans un état grave de précoma diabétique.

Symptomatologie.

Malade très obnubilé à demi-conscient ; forte odeur acétonémique de l'haleine ; examen clinique strictement négatif ; tension artérielle, 12/5,

Bilan humoral diabétique.

Glycosurie, 35 grs par l. ; acétonurie, + + + ; glycémie, 4 grs15 ; réserve alcaline, 19,1 cc de CO₂ %.

Données métaboliques.

Lipides (avant tout traitement insulinique) : cholestérol total, 7 grs35 ; lipides totaux, 67 grs7.

Protides et métabolisme azoté : protides totaux, 76 ; azotémie, 0,26 ; aucun signe humoral de néphrite.

Explorations hépatiques.

Ponction-biopsie (en cours de traitement insulinique) : mésenchyme, normal ; parenchyme, stéatose à grosse vacuole, diffuse, sans topographie fixe ; quelques noyaux vacuolaires : charge glycogénique moyenne mais à nette prédominance périportale (glycémie, 0,grs92).

Evolution clinique.

Amélioration clinique très rapide en 12 h. avec des doses massives d'insuline (1.000 unités) ; la glycémie se stabilise autour de 1 gr., l'acétonurie disparaît, la réserve alcaline remonte à 60 ; l'hyperlipidémie initiale se réduit progressivement ; deuxième jour, 12 grs6 ; quatrième jour, 10 grs ; dixième jour, 7 grs3.

OBSERVATION N° 15

- Diabète aigu acidotique insulino-résistant avec diabète insipide et diabète rénal ; polynévrite, artérite, syndrome hydropigène insulnique.
- Explorations hépatiques perturbées.
- Diabète polyviscéral probablement toxique.

N. POR... manœuvre né en 1914.

Histoire clinique.

En décembre 1948, apparition très brutale de toute la symptomatologie bruyante d'un diabète acidotique grave : polydypsie, polyurie, amaigrissement très important ; glycosurie supérieure à 100 grs et acétonurie + + + ;

20 janvier 1949. Hospitalisation à la clinique médicale.

Symptomatologie (avant traitement insulinique).

Signes d'amaigrissement important sans le moindre œdème (poids, 63 kgs, 500 ; taille, 1 m, 85).

Polynévrite des membres inférieurs avec areflexie tendineuse.

Artérite distale des membres inférieurs ; pulsation des pédieuses abolies ; tibiales postérieures et autres artères accessibles battent normalement.

Foie : déborde de deux travers de doigt le rebord costal, indolore et régulier.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 5 l. ; glycosurie, 340 grs par jour ; acétonurie, + + + ; glycémie, 2 grs05 ; réserve alcaline, 20,7 cc de CO₂ %.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol, 1,50 ; lipides totaux, 7,30.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,20 ; polypeptides, 59 mgs ; sérine /globuline, 1,49.

Substances minérales : chlore globulaire /chlore plasmatique (en Cl Na) 0,53.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : urobilinurie ; bilirubinémie, 12 mgs.

Coagulation : temps de Howell, 3 min. ; temps de Quick, 14 sec. ; prothrombine, 90 % de la normale.

Tests sérologiques : thymol-test, 2,5 ; céphaline-cholestérol-test, + +.

Ponction-biopsie : mésenchyme, normal ; pas d'infiltration des espaces portes ; stéatose parcellaire ; structure des cellules hépatiques partout conservée. Charge glycosénique très faible.

Malade mis à 200 grs d'hydrates de carbone (la ration journalière jusqu'à ce jour était d'au moins 400 grs d'hydrates de carbone). Après une semaine de ce régime glycosurie et acétonurie ne sont que peu influencées ; diurèse inchangée ; insuline est prescrite.

Symptomatologie (en cours de thérapeutique insulinique).

Du 30 janvier au 3 février, 15 U. matin et soir pour tâter la susceptibilité.

Dès le 1^{er} février, léger œdème des membres inférieurs ; le malade n'y prête que peu d'attention mais cet œdème va croître progressivement. Acétonurie, réduite ; glycosurie non influencée, oscillant toujours autour de 300 grs.

Du 3 au 11 février, 60 U. d'insuline par jour (deux fois trente) ; œdème augmente progressivement. Le malade pèse 92 kgs ; il a donc augmenté de 29 kgs en quelques jours seulement. Il s'agit d'un œdème blanc, mou, indolore, prenant le goddet ; il infiltre les membres inférieurs, le bassin et la paroi abdominale ; la moitié supérieure du corps est indemne ; on ne constate ni ascite ni hydrothorax.

Bilan humoral diabétique.

Glycosurie diminue et se maintient à un taux oscillant autour de 50 grs par jour ; disparition de l'acétonurie ; glycémie oscille mais à des taux peu élevés entre 2 grs et 1 gr45. Epreuve d'hyperglycémie provoquée écourtée (BOULIN), sans flèche d'hyperglycémie : avant, 1,45 ; après, 1,60 ; 1,63 ; 1,52 ; réserve alcaline, 47 cc de CO_2 %.

Données métaboliques.

Lipides : lipides totaux, 13,60.

Sang : calcium total, 80 mgs ; calcium ionisé, 40 mgs.

Urines : chlorure, 6 grs par l.

Divers : cholinestérase, 1,37 cc.

Phosphatase : 2,74 U. Bodansky.

Sérine /globuline : 1,8 (sans changement notable), pas d'albuminurie. Au culot, rien à signaler ; créatinurie, 0,49 ; urée 11 grs par l.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : ni urobiline, ni sels, ni pigments biliaires dans les urines ; bilirubinémie, 2 mgs.

Epreuve quinine : normale.

Coagulation : temps de Howell, 7 min ; temps de Quick, 20 sec. ; taux de prothrombine, 40 % de la normale.

Tests sérologiques : réaction de Takata-Ara, + de la dilution au 1/16 à la dilution au 1/256 ; thymol-test, 2,5 U. Mac Lagan : céphaline-cholestérol-test, + +.

Ponction biopsie : identique.

Modalités évolutives :

Contre le syndrome hydropigène, divers essais thérapeutiques infructueux : repos au lit, régime déchloruré, régime hyperprotidique, diurétiques habituels, choline per os, vitamines P, C. Traitement d'épreuve toni-cardiaque sans convictions, sans résultat.

Contre la glycosurie importante, l'augmentation des doses d'insuline, 60, 80, 100, 140, 150, 160 U. est restée inopérante ; la glycosurie s'est toujours maintenue à un taux voisin de 150 grs ; la diurèse autour de 4 l. la glycémie entre 1 gr50 et 2 grs. Une nouvelle hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse n'a pas montré de flèche d'hyperglycémie (1,53 ; 1,97 ; 1,60).

Le 24 février 1949, le malade sort du service contre tout avis médical ; il rentre chez lui, refuse de s'astreindre à un régime et à une thérapeutique insulínique.

Après l'arrêt de toute thérapeutique nous avons pu avoir quelques renseignements : en quelques jours les œdèmes fondent complètement, l'amaigrissement s'accroît.

Le 6 mars 1949 : coma diabétique mortel.

OBSERVATION N° 16

- **Diabète non acidotique, obésité, xanthomes éruptifs.**
- **Hépatomégalie, explorations hépatiques perturbées.**
- **Diabète lipido-glucidique de type hypophysaire.**

P. AN... né en 1910.

Histoire clinique.

De 1940 à 1945, captivité en Allemagne ; alimentation très pauvre en graisse et en protides, mais riche en glucides ; amaigrissement de 25 kgs (de 84 kgs chute à 60 kgs).

En 1945, au retour de captivité, suralimentation protidique, lipidique et glucidique. En quelques mois, reprise de 21 kgs (81 kgs).

En 1946, polyarthralgies diffuses ; éruption cutanée sur les faces d'extension des coudes et sur les fesses ; découverte d'un syndrome diabétique ; glycémie, 1 gr,85 ; légère glycosurie ; diurèse, 2 à 3 l. par jour ; cholestérolémie, 5 grs50 ; uricémie, 0 grs013 par l.

De 1946 à 1949 : régime restrictif en glucides ; insulinothérapie (10 U. par jour).

Novembre 1948, éruption de multiples xanthomes (genoux, fesses, avant-bras, coudes).

Novembre 1949, nouvelle éruption.

Symptomatologie (décembre 1949).

Structure et morphologie : Poids, 80 kgs ; taille, 1m,58 ; périmètre thoracique, 106-110 cm ; obésité diffuse du tronc et des membres ; alopecie marquée ; distribution pileuse de type masculin.

Exploration cutanée : xanthomes éruptifs multiples ayant les dimensions d'un petit pois ou d'un pois chiche, arrondis ou polylobés, très prurigineux, sur les régions olécraniennes, dans la nuque, dans le dos ou sur les fesses. L'étude biopsique d'un xanthome après fixation au formol et dans le liquide de Giaccio montre qu'il s'agit d'une infiltration par une substance lipidique (colorable au Soudan III), extra-cellulaire (type Urbach).

Explorations digestives : foie débordant le rebord costal d'un travers de main, arrivant à quelques cent. de l'ombilic, dur, lisse, indolore. Rate non hypertrophiée.

Explorations encéphalo-hypophysaire et osseuse : sans particularités. Le reste de l'examen clinique est négatif.

Bilan humoral diabétique (régime, 250 grs d'hydrates de carbone, avec 30 U. d'insuline).

Diurèse, 2 à 3 l. ; glycosurie, 32,grs80 ; pas d'acétonurie ; glycémie, 2,grs19 ; réserve alcaline, 54 cc de CO₂ % ; oxalémie, 12 mgs ; épreuve d'hyperglycémie provoquée après ingestion de 50 grs de sucre : avant, 1 gr,22 ; après, 2 grs,05 ; 1gr,77 ; 1gr,39. Epreuve d'hyperglycémie provoquée à l'insuline : avant, 1 gr,93 ; après, 1 gr,86 ; 1 gr,08 ; 1 gr ; 0 gr,84 ; 1 gr,24 ; 1gr,80 (cinq heures après).

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol total, 3 gr,74 ; lipides totaux, 75 grs par l. ; lipides cutanés (xanthomes), 10 grs par l. ; lipidémie est très variable mais toujours forte : cholestérol, 2,81 ; 7 grs,50 ; 4 grs,75 ; lipides totaux, 36 grs,20 dont 4 grs,34 de phospholipides ; 56 grs dont 15 grs de cholestérol.

Protides et corps azotés : azotémie, 0,32 ; acide urique, 38 mgrs ; protides totaux, 78 grs. Urines : urée, 22 grs par l. ; acide urique, 0,57 par l., créatinurie, 12 grs ; présence de corps biréfringents en quantité moyenne.

Glutathion réduit, 36,23 mgrs % ; glutathion total, 45,65 mgrs. Dosage des 17-cétostéroïdes, 7,6 mgrs par 24 h. Fer sérique, 1,70.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : ni sels, ni pigments biliaires. Urobilinurie ; bilirubinémie, 12 mgrs.

Coagulation : temps de Howell, 1 min. ; temps de Quick, 10 sec. Taux de prothrombine, 90 % de la normale.

Tests sérologiques : thymol-test, 5 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, 0.

OBSERVATION N° 17

- **Diabète acidotique insulino-sensible post-ourlien.**
- **Hépatomégalie après ictère catarrhal. Fonctionnement normal.**
- **Diabète glucidique pancréatique.**

F. REF... né en 1903.

Histoire clinique.

En 1939, à l'âge de 36 ans, apparition des premiers symptômes, d'emblée importants, nécessitant un traitement insulinique de 60 U. par 24 h. Dans les antécédents immédiats, huit mois avant l'apparition du diabète, maladie ourlienne.

En 1941, à la suite de négligences thérapeutiques, poussée d'acidose. Examen clinique négatif ; acétonurie, + + + + ; cholestérol total, 5 gr,85 ; cholestérol libre, 2 grs,52 ; cholestérol estérifié, 2,23. Le rapport E/T égale 88 %.

En 1941, trois semaines plus tard, après un régime à 150 grs d'hydrates de carbone et une dose journalière de 100 U. d'insuline, la poussée acidotique est jugulée et le cholestérol total est de 1,70.

En juillet 1943, ictère bénin de type catarrhal ; pour la première fois, hépatomégalie : le foie est très augmenté de volume ; il atteint l'ombilic et il est douloureux ; cette hépatomégalie sera constatée encore plusieurs mois après l'ictère.

En septembre 1949, nouvelle hospitalisation pour équilibrer le diabète.

Symptomatologie.

Stature et morphologie : malade très robuste. Taille, 1m,82 ; poids, 80 kgs ; pas d'acromégalie.

Exploration digestive : hépatomégalie isolée : le foie déborde le rebord costal de quatre travers de doigt ; il est lisse et indolore. Les autres appareils ne présentent aucune particularité.

Bilan humoral diabétique (exploration réalisée avec un régime à 180 grs d'hydrates de carbone et avec 85 U. d'insuline par jour).

Diurèse, 2 L. ; glycosurie, 10 grs par l., 20 à 30 grs par jour ; pas d'acétonurie ; glycémie, 2 grs ; réserve alcaline, 45 cc de CO_2 %.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol total, 2 grs60.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,32 ; protides totaux, 76 grs.

Explorations hépatiques.

Ni urobiline, ni sels, ni pigments biliaires ; bilirubinémie, 1 mg60.

Coagulation : temps de Howell, 4 min. ; temps de Quick, 15 sec. ; taux de prothrombine, 100 % de la normale.

Rose bengale : 18 %.

Test sérologiques : thymol-test, 1 ; céphaline-cholestérol-test, 0.

Ponction-biopsie : mésenchyme, normal ; cellules parenchymateuses de type végétal : grande dimension, noyau pignotique central ; le rapport nucléo-plasmatique est très diminué ; absence de stéatose et de noyaux vacuolaires ; charge glycogénique irrégulière, nettement très abondante dans les régions péri-portale et centro-lobulaire (glycémie : 1 gr,70).

OBSERVATION N° 18

- **Diabète aigu acidosique avec diabète rénal et diabète insipide.**
- **Insuffisance hépatique fonctionnelle.**
- **Diabète polyviscéral probablement toxique.**

M. ARN... né en 1919, mineur de fond.

Histoire clinique.

Le 18 décembre 1949, le matin au réveil, à 38 ans, très brutalement sensation de soif et de faim intenses ; diurèse, 4 à 5 l. ; amaigrissement très rapide de l'ordre de plusieurs kilos en quelques jours.

3 février 1949, hospitalisation.

Symptomatologie.

Stature et morphologie : taille, 1,m70 ; poids, 60 kgs ; amaigrissement de 14 kgs en 1 mois 1/2 ; distribution pileuse de type masculin.

Exploration digestive : discrète hépatomégalie ; le foie déborde le rebord costal de deux travers de doigt, il est lisse et indolore.

Explorations cliniques diverses, négatives.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 4 l. 500 à 5 l. par jour ; glycosurie, 70 grs par l. et 340 grs par 24 h. ; acétonurie, + + ; glycémie, 1 gr,22 ; réserve alcaline, 33 cc de CO_2 % ; épreuve d'hyperglycémie provoquée par ingestion de 50 grs de sucre, aucune flèche d'hyperglycémie, 1 gr,22 ; 1 gr,37 ; 1 gr,45 ; 1 gr,41 ; glycosurie au cours de l'épreuve, non modifiée (avant l'épreuve, 65 gr par l. ; pendant, 68 grs par l. ; à la fin, 70 grs par l.). Epreuve d'hyperglycémie provoquée par injection intra-veineuse de sucre (50 grs) : pas de modifications, 1 gr,40 ; 1 gr,43 ; 1 gr,40 ; 1gr,37. La glycosurie par contre est fortement augmentée ; elle passe de 30 gr,60 avant, à 63 gr,80 après.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol total, 1 gr,87 ; lipides totaux, 6 gr,30.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,34 ; protides totaux, 74 grs ; rapport sérine/globuline, 1,29 ; polypeptides, 39 mgs par l.

Substances minérales : chlore globulaire/chlore plasmatique (en Cl Na), 3,28/6,14. — 0,53 ; phosphatase alcaline, 1,67 U. Bodansky ; phosphorémie, calcémie, natrémie, kaliémie, normales.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : urobilinurie ; pigments biliaires dans les urines ; bilirubinémie indirecte, 4,5 unités Hymans van den Bergh ou 18 mgs par l. de sérum.

Coagulation : temps de Howell, 4 min. ; temps de Quick, 16 sec. ; prothrombine, 85 % de la normale.

Rose Bengale : 18 %.

Tests sérologiques : thymol-test, 6 U., Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + + + ; réaction de Takata-Ara, positive de la dilution au 1/8 de la dilution au 1/56.

Cholinestérase, 7,43 cc de soude N/100 en 10 min.

Ponction-biopsie : mésenchyme, normal ; cellules parenchymateuses en grande majorité de constitution, de forme et d'aspect normaux ; dans les régions centro-lobulaires, quelques cellules graisseuses à grosses vacuoles ; surcharge pigmentaire intracytoplasmique ; surcharge pigmentaire et stéatose sont souvent associées dans la même cellule ; région périportale, sans anomalies précises. Les noyaux n'ont nulle part, l'aspect vacuolaire ; il existe cependant de l'anisocaryose. La coloration au carmin de Best de mauvaise qualité, permet cependant de constater la prédominance de la charge glycogénique dans les régions centro-lobulaires.

Le diabète n'a pu être équilibré qu'avec un régime strict et des doses d'insuline importantes, variant autour de 80 U. par 24 h. L'état général de ce malade s'est nettement amélioré ; il a repris du poids et son bilan humoral s'est stabilisé avec des chiffres voisins de la normale.

Conclusion : diabète acidotique grave d'installation paroxystique très brutale ; association d'un diabète rénal (glycosurie massive sans hyperglycémie importante, sans flèche hyperglycémique aux diverses épreuves d'hyperglycémie provoquée) et d'un diabète insipide (polyurie malgré insulinothérapie massive) ; insuffisance hépatique précise.

OBSERVATION N° 19

- **Diabète préménopausique ; obésité, hypertrichose.**
- **Noyaux hépatiques vacuolaires.**
- **Diabète protido-glucidique surrénal.**

G. CART... née en 1906.

Histoire clinique.

En 1946, à l'âge de 40 ans, crampes violentes des mollets ; découverte par une analyse d'urine d'une glycosurie de l'ordre de 80 grs % ; traitement fantaisiste, régime assez élastique et de temps à autre quelques injections d'insuline.

En mars 1949 hospitalisation pour équilibrer son diabète.

Symptomatologie.

Stature et morphologie : malade pléthorique ; taille, 1m,64 ; poids, 78 kgs. Faciès rouge ; obésité prédominant sur le tronc et aux hanches ; hypertrichose ; poils pubiens de type masculin ; sur le visage, discret hirsutisme ; chevelure abondante.

Explorations cardio-vasculaires : nombreuses extrasystoles d'origine ventriculaire ; complexes ventriculaires normaux ; tension artérielle, 16/9 ; vaisseaux perméables.

Exploration génitale : menstruations normales ; utérus et annexes normaux.

Autres appareils : sans anomalies.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 21.500 ; glycosurie, 30 à 40 grs par jour ; acétonurie, + ; glycémie, 2grs,10 ; réserve alcaline, 45 cc de CO₂ %.

Données métaboliques.

Lipides : avant stabilisation, cholestérol, 2 grs,25 ; lipides totaux, 10. ; après stabilisation, cholestérol, 1 gr,25 ; lipides totaux, 6,50.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,30 ; protides totaux, 77.

Métabolisme de base : 5 %.

Explorations hépatiques.

Les épreuves fonctionnelles hépatiques donnent :

Fonction biliaire : urobilinurie ; bilirubinémie, 8 mgs.

Coagulation : temps de Howell, 3 min. ; temps de Quick, 15 sec. : taux de prothrombine, 75 % de la normale.

Rose Bengale : 15 %.

Tests sérologiques : thymol-test, 2 ; céphaline-cholestérol-test, + + +.

Ponction-biopsie : discrètes lésions des cellules hépatiques : cytoplasme normal, sans stéatose, ni surcharge pigmentaire ; les noyaux par contre sont très souvent vacuolaires mais sans topographie déterminée, tantôt

centro-lobulaires, tantôt péri-portaux, tantôt dans la zone moyenne intermédiaire. Rapport nucléo-plasmatique bas.

Coloration au carmin de Best : charge glycogénique forte, homogène ; cependant de temps à autre quelques cellules vides de glycogène.

Un régime hypoglucidique a réduit considérablement la glycosurie ; insuline n'a pas été utilisée.

OBSERVATION N° 20

-- Installation successive d'obésité, d'hypertrichose, de la ménopause et du diabète. Coma diabétique insulino-sensible : syndrome neurologique irréversible en rapport vraisemblablement avec un trouble du potassium non vérifié.

— Hépatomégalie — noyaux vacuolaires.

-- Diabète protido-glucidique probablement surrénal.

A. NOUG... née en 1902.

Histoire clinique.

En 1922, vers l'âge de 20 ans, apparition d'une obésité tronculaire et d'un discret hirsutisme de la face.

En 1940, à 38 ans, installation prématurée de la ménopause.

En 1946, à 44 ans, découverte fortuite d'une glycosurie oscillant entre 20 et 50 grs par l ; traitement suivi : régime restrictif hydro-carboné et insulinothérapie, 20 U. par jour.

Fin octobre 1949, apparition de troubles digestifs, de lipothymies à répétition ; début d'un amaigrissement important.

Novembre 1949 obnubilation progressive, parésie des membres inférieurs.

6 novembre 1949. Malade hospitalisée d'urgence dans un état semi-comateux.

Symptomatologie.

Coma vigile, dyspnée de Kussmaul ; odeur acétonémique ; paraparésie des membres inférieurs ; areflexie achilléenne bilatérale, hépatomégalie le foie déborde d'un travers de doigt le rebord costal. Tension artérielle, 9/5.

Stature et morphologie : corpulence forte malgré l'amaigrissement récent ; pilosité exagérée sur les membres ; moustache légère ; distribution pubienne de type masculin.

Bilan humoral diabétique.

Glycosurie, 26 grs par l. ; acétonurie, + + + ; glycémie, 7 grs,20 ; réserve alcaline, 12,6 cc de CO₂ % ; pas d'albuminurie ; pas de cylindrurie. Azotémie limite, 0,50 ; chlorémie, en Cl Na, 0,47.

Explorations hépatiques

Tests sérologiques (après guérison de l'acidose) : thymol-test, 0 ; céphaline-cholestérol-test, + + + + ;

Ponction-biopsie (avant tout traitement insulinique) : absence complète de stéatose ; présence de très nombreux noyaux vacuolaires ; charge glyco-génique forte (glycémie, 7 grs20), mais à nette prédominance péri-portale.

Evolution clinique.

Malgré la thérapeutique (perfusion continue de sérums sucré, bicarbonaté, et salé, insulinothérapie) et malgré l'équilibration du bilan hydro-carboné, la malade reste dans un état subcomateux ; les réflexes tendineux sont abolis, les réflexes cornéens disparaissent ; la température monte en flèche à 40 et 41°, la tension artérielle chute et la malade est emportée par sa famille dans un état pré-agonique, 48 h. après l'hospitalisation.

OBSERVATION N° 21

- **Diabète insulino-instable, syndrome pyramidal.**
- **Insuffisance hépatique. Stéatose parcellaire diffuse.**
- **Diabète probablement toxique.**

B. BERT..., né en 1895.

Histoire clinique.

En 1940, à l'âge de 45 ans, constatation des premiers symptômes ; d'emblée régime restrictif en hydrates de carbone et insuline (20 unités par jour).

De 1940 à 1949, état général excellent ; traitement très régulier.

Vers le 15 janvier 1949, apparition de légers troubles caractériels.

18 janvier 1949, 18 h. devant l'accentuation des troubles, sans aucun contrôle humoral, injection de 80 U. d'insuline par voie veineuse. Quelques minutes plus tard, crise comitiale généralisée et coma complet. Le malade est aussitôt hospitalisé.

18 janvier 1949. 23 h. *Coma hypoglycémique typique.* Glycosurie, 11 grs par l. ; acétonurie, + ; glycémie, 0,50 ; réserve alcaline, 33,3 cc de CO₂ % ; azotémie, 0,60. L'injection intra-veineuse lente de sérum sucré hypertonique réveille rapidement le malade, mais il reste dans un état d'obnubilation très marqué.

Du 19 au 23 janvier, période d'instabilité humorale : la glycémie oscille de 0,36% jusqu'à 6 grs 20% ; la réserve alcaline de 30,3 à 53 cc de CO₂ %. La glycosurie de 0 à 56 grs ; l'acétonurie est présente par intermittence. Pendant cette phase d'instabilité humorale quelques explorations hépatiques ont été réalisées : *lipides totaux*, 9,90 ; cholestérol total, 2 grs,20 (*Bilan humoral simultané* : glycosurie, 27 grs,25 par l. ; acétonurie, + ; glycémie, 2 grs17 ; réserve alcaline, 38,10 cc de CO₂ %).

Ponction-biopsie. Région périportale : légère stéatose hépatique ; les enclaves graisseuses toujours groupées en bande, sont constituées par de grosses vacuoles qui refoulent le noyau à la périphérie ; *région centro-lobu-*

laire, surcharge pigmentaire très importante. Noyaux irréguliers de grande dimension, nulle part, d'aspect vacuolaire. Charge glycogénique, dans son ensemble faible, nettement plus marquée dans les régions centro-lobulaires.

A partir du 24 janvier, stabilisation du diabète, entretenue avec un régime à 200 grs d'hydrates de carbone et une dose d'insuline de 30 U. par jour.

Symptomatologie, (fin janvier 1949).

Stature et morphologie : sans particularités.

Exploration neurologique : Parole scandée et explosive ; hyperréflexie tendineuse ; Babinski bilatéral, sans paraparésie ; liquide céphalo-rachidien, normal. L'interprétation du syndrome neurologique observé est délicate : il peut être lié au diabète, ou encore à l'accident hypoglycémique grave.

Les divers autres appareils sont normaux.

Bilan humoral diabétique.

Très variable d'un jour à l'autre. Malade très difficile à équilibrer correctement.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol, 1,6 grs ; lipides totaux, 6.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,32 ; protides totaux, 67 ; sérine, 36,20 ; globuline, 21 ; rapport sérine/globuline, 1,72.

Substances minérales : chlore globulaire (en Cl Na), 3,51 ; chlore plasmatique, 1,17 ; rapport chloré, 0,33 ; calcémie, 98 mgs ; phosphatases, 11,4 U. Cayla.

Divers : absence de porphyrine.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : présence de pigments biliaires dans les urines ; bilirubinémie : 17 mgs.

Coagulation : fibrinémie, 3 grs85 ; temps de Howell, 4 min. ; temps de Quick, 16 sec. ; taux de prothrombine, 70 % de la normale.

Tests sérologiques : thymol-test, 3 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol test, $\pm$; réaction de Takata-Ara, positive de la solution au 1/8 de la solution au 1/128.

Ponction-biopsie : lésions histologiques sensiblement identiques à celles du premier examen : stéatose à prédominance périportale ; anisocaryose nette, surcharge pigmentaire centro-lobulaire. Charge glycogénique nettement plus importante que lors du premier examen : elle est plus homogène mais prédomine cependant dans les régions péri-portale et centro-lobulaire, elle est moins marquée dans la zone intermédiaire (glycémie, 3 grs1).

OBSERVATION N° 22

— **Diabète préménopausique, obésité, hypertrichose.**

— **Diabète probablement surrénal.**

B. FAG... née en 1901.

Histoire clinique.

En 1947, à l'âge de 46 ans, découverte d'un état diabétique à l'occasion d'un prurit vulvaire intense et rebelle. Installation d'une obésité importante, et d'une hypertrichose faciale.

En 1948, ménopause sans histoire.

En 1950, hospitalisée en raison de la persistance du prurit.

Symptomatologie.

Stature et morphologie : poids, 107 kgs ; taille, 1,70. Obésité massive et diffuse. Hypertrichose faciale (tempes, barbe, moustache).

Exploration digestive : foie non accessible.

Exploration neurologique : areflexie rotulienne.

Exploration cardio-vasculaire : normale. Tension artérielle 17/8.

Exploration endocrinienne : hypophyse, surrénales, thyroïde, sans particularités.

Bilan humoral diabétique (150 grs d'hydrates de carbone et 20 U. d'insuline par jour).

Diurèse, 2 l. ; glycosurie, 5 grs par l., maximum 30 grs par l. ; pas d'acétonurie ; glycémie, 1 gr 37 ; réserve alcaline, 52 cc de CO_2 %.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol total, 3 grs ; lipides totaux, 9 grs 60.

Protides : protides totaux, 81 grs ; glutathion total, 57 mgs % ; glutathion réduit, 17 mgs % ; urines : acide urique, 0,52 grs par l. ; créatinine, 0,40 grs par l.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : ni urobilinurie, ni sels, ni pigments biliaires ; bilirubinémie, 6,8 mgs.

Coagulation : temps de Howell, 4 min. ; temps de Quick, 15 sec. ; taux de prothrombine, 90 % de la normale.

Rose bengale : 9 %.

Tests sérologiques : thymol-test, 2 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, +.

OBSERVATION N° 23

— **Diabète récurrent de la ménopause.**

— **Hépatomégalie. Noyaux vacuolaires. Insuffisance fonctionnelle hépatique.**

— **Diabète polymétabolique hypophyso-surrénal.**

Mme GUL..., née en 1879.

Histoire clinique.

En 1926, à l'âge de 46 ans, apparition des signes révélateurs du diabète et en même temps installation de la ménopause.

De 1926 à 1949, l'évolution du diabète a été marquée par l'alternative de phases de guérison où tous les symptômes disparaissent et de phase de diabète où tous les signes réapparaissent et nécessitent un traitement insulinaire de 50 à 60 unités journalières.

En 1949, hospitalisation pour une fièvre au long cours d'origine indéterminée et finalement curable sans qu'aucune étiquette étiologique ait pu lui être donnée.

Bilan dans une phase de guérison (août-septembre 1949).

Symptomatologie.

Stature et morphologie : taille, 1,61 m ; poids, 54 kgs. Distribution pileuse normale.

Exploration digestive : hépatomégalie importante : le foie déborde le rebord costal de 5 travers de doigt ; il est lisse, mou et indolore. Pas de splénomégalie. Les autres explorations sont négatives.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 1 l ; pas de glycosurie ; pas d'acétonurie ; glycémie, 1 gr,10 ; réserve alcaline, 52 cc de CO_2 % ; épreuve d'hyperglycémie provoquée : avant, 1 gr,07 % ; après, 1 gr,46 ; 1 gr,52 ; 1 gr,37 ; 1 gr,24.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol total, 1 gr,50 ; lipides totaux, 8 grs par l.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,20 ; protides totaux, 77 ; pas d'albuminurie ni de cylindrurie.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : absence de sels et de pigments biliaires dans les urines ; bilirubinémie, 6 grs.

Epreuve de l'eau (VAQUEZ et COTTET), normale.

Galactosurie provoquée : subnormale, 15,33 % ; 13,6 % ; 11,6 % ; 3,8 %

Coagulation : temps de Howell, 4 min. ; temps de Quick, 15 sec. ; prothrombine, 82 % de la normale.

Tests sérologiques : thymol-test, 6 ; céphaline-cholestérol-test, + + +.

Ponction-biopsie : parenchyme hépatique normal, sans stéatose, sans noyaux vacuolaires ; charge glycogénique forte.

Bilan dans une phase évolutive (octobre-novembre 1949).

Symptomatologie.

Pas de modifications : foie identique.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 2 l. ; glycosurie, 49 grs par l ; pas d'acétonurie ; glycémie, 2,50 % ; réserve alcaline, 50 cc de CO_2 %. Stabilisation obtenue avec un régime à 150 grs d'hydrates de carbone et 30 U. d'insuline par jour.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : urobilinurie ; bilirubinémie, 12 mgs.

Coagulation : temps de Howell, 4 min. ; temps de Quick, 15 sec. ; prothrombine, 84 % de la normale.

Tests sérologiques : thymol-test, 9 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + + + +. Réaction de Takata-Ara, positive du 1/8 au 1/128.

Ponction-biopsie (réalisée en cours de traitement insulinique), mésenchyme, normal ; parenchyme : dans le cytoplasme, multiples petites vacuoles graisseuses sans topographie systématisée, bien visibles sur les coupes colorées au carmin de Best. Noyaux irréguliers (anisocaryose) ; très nombreux noyaux vacuolaires. Charge glycogénique abondante, régulière et homogène ; légère prédominance centro-lobulaire (glycémie, 1 gr,25).

OBSERVATION N° 24

Diabète grave acidotique, insulino-sensible : artério-sclérose, arythmie complète, hémiplegie terminale.

— **Discrète insuffisance hépatique.**

— **Diabète probablement surrénal.**

P. RIQ... ingénieur né en 1888.

Histoire clinique.

En 1935, à l'âge de 47 ans, constatation des premiers symptômes classiques du diabète, vite amendé par régime et insulinothérapie, régulièrement suivis depuis.

En 1947, installation lente d'une artério-sclérose diffuse et d'une légère hypertension, 17/8.

Janvier 1949, arythmie complète justifiant un traitement digitalique. Au cinquième jour de ce traitement, installation d'une hémiplegie droite avec état sub-comateux.

8 janvier 1949, hospitalisation immédiate devant cet état.

Symptomatologie.

Coma vigile ; malade inconscient ne répond pas aux excitations extérieures.

Explorations cardio-vasculaires : arythmie complète, sclérose vasculaire diffuse, aucun signe de thrombose périphérique ; tension artérielle, 23/10.

Explorations neurologiques : coma complet, hémiplegie droite avec début de contracture, liquide céphalo-rachidien clair, normal.

Explorations digestives : très légère hépatomégalie.

Autres appareils, sans particularités.

Bilan humoral diabétique.

Glycosurie, 10 grs par l. ; acétonurie, + + + ; glycémie, 2 grs,85 ; réserve alcaline, 32 cc de CO₂ %.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol, 2 grs,20 ; lipides, 6 grs.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,27 ; protides, 76.

Explorations hépatiques.

Ponction-biopsie (en cours de traitement insulinique, après 60 U. d'insuline : glycémie, 0,gr65). Structure hépatique sensiblement normale : pas de stéatose ; noyaux normaux, de temps à autres quelques noyaux d'aspect vacuaire. Charge glycogénique, très variable et irrégulière, importante dans les régions péri-portales, presque nulle dans les régions centro-lobulaires ; les noyaux vacuolaires contiennent de petites boules de glycogène.

Le malade est décédé malgré la rétrocession de l'acidose, 24 h. après son hospitalisation, vraisemblablement par suite de l'évolutivité du syndrome neurologique.

OBSERVATION N° 25

— **Diabète bénin de la période ménopausique.**

— **Diabète probablement surrénal.**

J. PRA..., née en 1899.

Histoire clinique.

En 1946, à l'âge de 47 ans, apparition des premiers symptômes du diabète ; dans les antécédents en 1920, hystérectomie sub-totale.

De 1946 à 1949, régime hypoglucidique élastique.

Symptomatologie.

L'examen clinique est strictement négatif ; on ne décèle aucun symptôme staturο-morphologique d'orientation, ni aucune lésion viscérale.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 2 l. ; glycosurie, 40 grs par l., 70 à 80 grs par 24 h. ; pas d'acétonurie ; glycémie, 2 grs10 ; réserve alcaline, 50 cc de CO₂ %.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol, 3 grs,75 ; lipides totaux, 9 grs,80 par l.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,30 ; protides totaux, 83 grs par l. ; sérine, 50 grs ; globuline, 33 grs ; rapport sérine /globuline, 1,51.

Explorations hépatiques.

Tests sérologiques : thymol-test, 3 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, +.

Ponction-biopsie : mésenchyme, normal ; parenchyme, sensiblement normal ; pas de stéatose ; dans les régions centro-lobulaires quelques rares noyaux vacuolaires ; enfin de façon diffuse, anisocaryose. Charge glycogénique faible mais homogène (glycémie 2 grs).

Traitement prescrit : régime à 150 grs d'hydrates de carbone ; insulinothérapie : 40 U. par jour ; 15 jours plus tard nette amélioration clinique, *équilibration du bilan diabétique.*

Nouvelle ponction-biopsie : peu de modifications dans l'ensemble ; disparition des noyaux vacuolaires ; persistance de l'anisocaryose ; enfin apparition d'une légère surcharge pigmentaire centro lobulaire ; charge glyco-génique normale.

OBSERVATION N° 26

— **Diabète de la ménopause, infarctus du myocarde.**

— **Dysfonctionnement hépatique biologique et histologique manifeste, résistance à l'insuline et aux facteurs lipotropes.**

— **Diabète lipido-glucidique hypophysaire.**

V. CAP..., née en 1889.

Histoire clinique.

En 1938, à l'âge de 49 ans, installation de la ménopause et symptômes avant-coureurs d'un diabète.

De 1938 à 1949, pas de traitements.

En 1949, prurit vulvaire très important.

Dans les antécédents : *en 1934*, syphilis primo-secondaire bien traitée ; à l'heure actuelle aucune séquelle clinique ; réactions sérologiques négatives.

En 1945, cancer du sein droit opéré, pas de récive.

Symptomatologie.

Stature et morphologie : petite taille ; pas d'obésité ; pas de pilosité anormale.

Exploration neurologique : aréflexie achilléenne gauche.

Exploration digestive : foie déborde le rebord costal de deux travers de doigt. Transit digestif et selles normales.

L'exploration de tous les autres appareils est négative.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 1 l. 800 ; glycosurie, 29 grs par l. ; pas d'acétonurie ; glycémie, 3 grs10 ; réserve alcaline, 54,5 cc de CO₂ %.

Données métaboliques (avant insuline).

Lipides : cholestérol, 1 gr,87 ; lipides totaux, 15 grs,8.

Métabolisme de base, 6 %.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : pigments biliaires ; bilirubinémie, 12 mgs.

Coagulation : temps de Howell, 4 min ; temps de Quick, 16 sec. ; prothrombine, 82 % de la normale.

Tests sérologiques : thymol-test, 5 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, 0 ; réaction de Takata-Ara, positive du 1/32 au 1/128.

Ponction-biopsie : lésions histologiques de la cellule hépatique très importantes ; le cytoplasme est bourré d'enclaves graisseuses : les unes de grosse dimension refoulent le noyau à la périphérie ; d'autres, plus petites et plus nombreuses, sont réparties tout autour du noyau. La stéatose n'a pas de distribution systématisée. Les noyaux sont très souvent vacuolaires, aussi bien dans les cellules hépatiques normales que dans les cellules stéatosiques. La charge glycogénique est importante (glycémie : 2 grs,80) ; elle est aussi nette dans les cellules normales que dans les cellules graisseuses ; enfin des gouttelettes de glycogène sont décellées à l'intérieur des vacuoles des noyaux.

Explorations de la stéatose hépatique massive.

Pas de notions étiologiques d'alcoolisme, ni d'infection latente chronique.

Explorations digestives : transit digestif sans anomalies, morphologique ou dynamique.

Tubage pancréatique : liquide pancréatique obtenu par tubage duodénal après vidange de la vésicule biliaire et injection intra-veineuse de sécrétine ; activité trypsique, 2,6 Na OH N /10. Activité lipasique, 3,4 cc Na OH N /10.

Explorations hypophysaires : selle turcique, normale ; champs visuels, normaux.

Explorations hépatiques après insulinothérapie.

Après 20 jours de régime à 150 grs de glucides et d'une cure d'insulinothérapie (20 U.) *bilan clinique* inchangé ; *bilan humoral diabétique* normal ; *bilan métabolique* : lipides totaux, 13 grs, 8 %.

Ponction-biopsie : lésions histologiques toujours aussi importantes et identiques au premier examen.

Explorations hépatiques après insulinothérapie et facteurs lipotropes.

Même régime, même insulinothérapie, en plus, choline et méthionine en ingestion. Trois semaines après l'institution de ce traitement : *bilan clinique* inchangé, *bilan humoral diabétique* normal ; *bilan métabolique* : lipides totaux, 13,10 %.

Ponction-biopsie : lésions toujours aussi marquées que lors du premier examen et toujours du même type.

Tests sérologiques : thymol-test, 4 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, $\pm$.

En avril 1950 : infarctus du myocarde typique.

OBSERVATION N° 27

- **Diabète de la ménopause sans acidose.**
- **Stéatose centro-lobulaire insulino-sensible. Noyaux vacuolaires.**
- **Diabète protido-glucidique surrénal.**

H. ALT... née en 1895.

Histoire clinique.

En 1943, ménopause sans incidents.

En 1944, à l'âge de 49 ans, découverte fortuite du diabète devant une pyodermite traînante.

En 1949, un amaigrissement récent important justifie l'hospitalisation actuelle.

Symptomatologie (14 mars 1949).

Stature et morphologie : taille, 1m,60 ; poids, 53 kgs : malade normalement proportionnée, plutôt maigre ; distribution du tissu adipeux normale ; absence presque complète de poils dans les territoires habituels, axillaire et pubien ; chevelure normale.

Exploration pulmonaire : image fibreuse cicatricielle biapicale.

Explorations digestives : multiples caries dentaires ; le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal, il est lisse et indolore.

L'examen clinique par ailleurs est sans anomalies.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 2 à 3 l. par 24 h. ; glycosurie, 40 à 60 grs par 24 h. ; pas d'acétonurie ; glycémie, 2 grs₂₀ ; réserve alcaline, 50 cc de CO₂ %.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol, 1 gr,50 % ; lipides totaux, 9 grs 85 %.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0 gr,50 ; globuline, 30 grs % ; sérine, 42 grs %₀₀ ; rapport sérine/globuline, 1,39.

Explorations hépatiques (avant insuline).

Tests sérologiques : thymol-test, 6 ; céphaline-cholestérol-test, + + + +.

Ponction-biopsie : mésenchyme, normal ; parenchyme ; dans les régions centro-lobulaires stéatose d'intensité moyenne, constituée de grosses vacuoles et aussi de fines gouttelettes particulièrement bien visibles sur les coupes colorées au carmin de Best ; dans les régions péri-portales, cytoplasme normal ; les noyaux des cellules hépatiques sont en grand nombre vacuolaires, mais sans distribution fixe ; tantôt ils existent dans les régions centro-lobulaires, tantôt dans les régions péri-portales ; ils sont toujours groupés, à côté de plages à noyaux vacuolaires voisinent des zones de cellules hépatiques à noyaux normaux. La charge glycogénique étudiée sur les coupes colorées au carmin de Best paraît uniforme à l'intérieur des lobules et abondante dans son ensemble. Les noyaux renferment très souvent dans leurs vacuoles des boules de glycogène uniformément colorées en rouge. Les cellules à noyaux vacuolaires comme les cellules stéatosiques ont une charge glycogénique identique à la charge des autres cellules hépatiques.

Evolution ultérieure du diabète.

Avec un régime à 150 grs d'hydrates de carbone et des doses d'insuline de 20 U. par jour, l'état général s'améliore, la glycosurie disparaît, la glycémie oscille autour de 1gr,30.

Nouvelles explorations hépatiques après stabilisation.

Trois semaines après la stabilisation du diabète, nouvelles épreuves du fonctionnement hépatique.

Tests sérologiques : thymol-test, 3 ; céphaline-cholestérol-test, +.

Ponction-biopsie : lésions sensiblement comparables à celles du premier examen ; cependant la stéatose centro-lobulaire a complètement disparu, les noyaux vacuolaires sont aussi nombreux que lors du premier examen, le glycogène hépatique abondant a toujours une répartition homogène.

OBSERVATION N° 28

- Diabète de la ménopause ; néphrite suraiguë terminale.
- Stéatose et noyaux vacuolaires.
- Diabète lipido-glucidique probablement hypophysaire.

M. BAL... née en 1897.

Histoire clinique.

En 1947, à 50 ans, installation de la ménopause, apparition d'une polyurie inhabituelle ; constatation d'une glycosurie légère, pas de traitement.

Le 21 avril 1949, trouvée dans le coma à son domicile.

Symptomatologie.

Coma vigile ; pas d'odeur acétonémique de l'haleine. Signes d'amaigrissement récent évidents ; tension artérielle, 12/7 ; aréflexie tendineuse.

Examen clinique sans aucune autre particularité.

Bilan humoral diabétique.

Glycosurie, 15 grs 90 ‰ ; acétonurie, + ; glycémie, 4 grs 45 ‰ ; réserve alcaline, 47,7 cc de CO₂ ‰.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol, 1 gr,75 ; lipides totaux, 7 grs,80.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 1 gr,80 ; polypeptides, 160 mgs ‰ ; protides totaux, 82,30. Albuminurie ; urée urinaire, 8 grs par l. ; cylindrurie granuleuse.

Substances minérales : chlore globulaire/chlore plasmatique, 2,58/6,19 (en Cl Na) = 0,41.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : ni pigments, ni sels biliaires dans les urines, ni urobilinurie ; bilirubinémie, 7 mgs.

Tests sérologiques : thymol-test, 4 ; céphaline-cholestérol-test, + +.

Ponction biopsie : lésions parenchymateuses caractérisées par l'existence d'une stéatose hépatique parcellaire à grosses vacuoles (une seule cellule graisseuse approximativement par champ microscopique). Dans les régions centro-lobulaires les cellules hépatiques renferment dans leur cytoplasme une surcharge pigmentaire nette. Les noyaux sont très irréguliers ; il existe d'énormes noyaux vacuolaires, sans topographie systématisée. La coloration au carmin de Best montre une charge glycogénique d'intensité

moyenne, prédominant, semble-t-il, dans les régions péri-portales. Quelques noyaux vacuolaires contiennent à l'intérieur des boules de glycogène (glycémie concomitante 4 grs,45).

Deux diagnostics chez cette malade sont possibles : coma diabétique hyperglycémique, préacidotique, ou coma hyperazotémique avec néphrite aiguë cylindrurique chez une diabétique. La thérapeutique devait être menée avec cette double orientation ; elle allait trancher le débat.

Evolution clinique :

L'hyperglycémie et l'acidose débutante sont réduites en 24 h. avec un traitement insulinique intense (260 U.) associé aux sérothérapies habituelles. Malgré cela, le coma s'aggrave, et l'azotémie monte en dépit des traitements antiuriques classiques (lavements purgatifs, infiltration des pédicules rénaux, pénicilline). L'exitus se produit 72 h. après le début de l'hospitalisation alors qu'une hémodialyse péritonéale était mise en train.

Etude nécropsique.

Foie : lésions histo-pathologiques identiques à celles de la ponction biopsie ; cependant les noyaux vacuolaires sont moins nombreux qu'au précédent examen.

Reins : glomérule avec capsule de Bowmann oedématisée ; tubes en dégénérescence granuleuse ; tissu interstitiel normal.

OBSERVATION N° 29

— **Diabète ménopausique.**

— **Diabète probablement surrénal.**

S. CAU... née en 1887.

Histoire clinique.

En 1932, ménopause sans incidents.

En 1938, à 51 ans, apparition des premiers symptômes classiques du diabète, traitement poursuivi pendant un mois avec des doses non précisées d'insuline.

De 1938 à 1948 amélioration de l'état général. Aucun incident notable.

En février 1949, amaigrissement rapide, évolution vers l'acidose.

25 février 1949 hospitalisée pour équilibration.

Symptomatologie.

Stature et morphologie : petite taille, 1,56 m ; poids, 54 kgs ; pas d'obésité ; distribution pileuse normale ; faciès rouge.

L'exploration clinique est entièrement négative.

Bilan humoral diabétique (initial à l'hospitalisation).

Diurèse, 21.500 ; glycosurie, 60 grs par l., 150 par 24 h. ; acétonurie, + + + ; glycémie, 2 grs70 ; réserve alcaline, 32 cc de CO₂ %.

Données métaboliques (avant stabilisation du diabète).

Lipides : cholestérol, 1 gr,87 ; lipides totaux, 8 grs,40.

Après stabilisation : cholestérol, 1gr,5 ; lipides totaux, 6 grs 40 ;

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,32 ; rapport sérine /globuline, 1,36 ; fibrinogène, 3 grs 20.

Substances minérales : chlore globulaire, 2 grs 91 ; chlore plasmatique, 6,05. Rapport chloré, 0,47 (en Cl Na). Natrémie, 3,25 par l. (en Na) ; kaliémie, 0,128 (en K) ; calcémie, 115 mgs.

Explorations hépatiques.

Tests sérologiques : thymol-test, 3 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + + + ; réaction de Takata-Ara, positive du 1/8 au 1/256.

Le diabète a été vite réglé avec 150 grs d'hydrates de carbone et 20 U. d'insuline par jour.

OBSERVATION N° 30

— Diabète simple sans dénutrition avec obésité et hypertrichose ; tuberculose articulaire ; artérite des membres inférieurs ; rétinite droite.

— Stéatose et noyaux vacuolaires.

— Diabète lipido-glucidique probablement hypophysaire.

L. DID... né en 1886.

Histoire clinique.

En 1939, à l'âge de 53 ans, découverte d'une glycosurie fortuite à l'occasion d'un examen systématique ; pas de traitement, pas de notion de diabète familial, pas d'antécédents personnels pathologiques.

De 1939 à 1949, de 53 à 63 ans, pas d'évolution fâcheuse du diabète mais installation d'une arthrite tuberculeuse du genou droit.

En 1949, hospitalisé pour équilibrer son diabète.

Symptomatologie (décembre 1949).

Stature et morphologie : forte corpulence ; poids, 100 kgs ; taille, 1m,78 ; pilosité abondante de type masculin ; pas de caractères sexuels secondaires féminins.

Exploration cardio-vasculaire : cœur régulier bien frappé sans aucun signe d'atteinte valvulaire ; électro-cardiogramme normal ; existence d'ulcérations trophiques sur la face externe du pied droit ; pédieuse droite non perçue ; exploration oscillométrique des deux membres inférieurs, abolition des oscillations à la jambe droite. Tension artérielle, 18/10.

Exploration pulmonaire : sans particularité ; aucun signe radiologique de tuberculose pulmonaire.

Exploration ophtalmologique : rétinopathie exsudative de type diabétique.

Exploration ostéo-articulaire : ankylose clinique et radiologique du genou droit.

L'exploration de tous les autres appareils est négative.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 2 l. ; glycosurie, 20 grs par l., 40 grs par 24 h. ; pas d'acétonurie ; glycémie, 1 gr,80 ; réserve alcaline, 54 cc de CO_2 % ; épreuve d'hyperglycémie provoquée après ingestion de 50 grs de sucre, élévation nette et prolongée de la glycémie : avant, 1 gr,82 ; après 1/2 h., 2 grs,45 ; 1 h., 2 grs,40 ; 2 h., 2 grs,32 ; 3 h., 2 grs 28.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol, 2,35 ; lipides totaux, 12,30.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,35 ; protides totaux, 91,4.

Hémogramme : sans particularités, à l'exception d'une éosinophilie à 10 %, plusieurs fois contrôlée, sans parasitose intestinale, ni éruption cutanée.

Fonction biliaire : urobilinurie ; ni sels ni pigments biliaires ; bilirubinémie, 10,5.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : urobilinurie ; ni sels ni pigments biliaires ; bilirubinémie, 10,5.

Coagulation : fibrine, 3,5 ; temps de Howell, 3 min. ; temps de Quick, 12 sec. ; taux de prothrombine, 100 % de la normale.

Rose bengale : 12 %.

Tests sérologiques : thymol-test, 5 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + +.

Ponction-biopsie : mésenchyme, normal ; parenchyme, quelques rares cellules stéatosiques ; noyaux vacuolaires très abondants dont quelques-uns contiennent du glycogène ; anisocaryose nette. Charge glycogénique, pour une glycémie de 1 gr,92, forte dans l'ensemble mais très irrégulière dans sa répartition. Des zones de surcharge voisinent avec des zones sans glycogène.

Sous l'action d'un régime restrictif en hydrates de carbone, et avec de très faibles doses d'insuline (20 U. par jour), le diabète a été équilibré ; sous l'action de thérapeutiques vasculaires (infiltration péri-artérielle ou sympathique lombaire), les ulcérations trophiques se sont rapidement améliorées.

OBSERVATION N° 31

- Coma diabétique suraigu irréversible.
- Stéatose intermédiaire.
- Diabète glucidique probablement pancréatique.

M. BAL... 53 ans.

Histoire clinique.

16 septembre 1949 ; Malade trouvée comateuse dans son appartement ; est hospitalisée d'urgence ; son entourage fournit quelques renseignements : cette malade avait toujours été en excellente santé, elle n'était pas connue comme diabétique.

Symptomatologie.

Coma complet paucisymptomatique : areflexie tendineuse, odeur acétonémique de l'haleine, hypotonie musculaire diffuse, hypotonie plus élective des globes oculaires ; tension artérielle, 12/7.

Bilan humoral diabétique.

Glycosurie, 32 grs par l. ; acétonurie, + + + + ; réserve alcaline, 20 cc de CO₂ % ; glycémie, 6 grs, 37.

Données métaboliques.

Lipidémie : 14 grs ; cholestérol, 3 grs.

Azotémie, 1 gr, 20 ; urée urinaire, 6 grs, 67 par l. ; pas d'albuminurie ; pas de cylindrurie. Thymol-test, 5.

Evolution.

Malgré des doses importantes d'insuline (750 U. en 4 h.) la glycémie monte progressivement jusqu'au taux extraordinairement élevé de 14 grs. La réserve alcaline baisse (15,7 cc de CO₂ %), la tension artérielle chute également et l'exitus se produit quelques heures après l'hospitalisation.

Etude nécropsique.

Explorations macroscopiques négatives. *Foie* : stéatose intense à grosses vacuoles dans la zone intermédiaire ; régions péri-portales et centrolobulaire, sans anomalies ; noyaux non vacuolaires. *Autres viscères* : ils montrent tous (reins, poumons, cœur, pancréas) des lésions de congestion intense mais sans anomalies histopathologiques notables).

OBSERVATION N° 32

— **Diabète bénin, ménopausique, hirsutisme, hypertension, maladie de Paget, cataracte sénile.**

— **Hépatomégalie.**

— **Diabète polymétabolique probablement pancréatique peut-être toxique.**

L. GAV... née en 1878.

Histoire clinique.

En 1928, ménopause.

En 1932, à l'âge de 54 ans, premiers symptômes de diabète ; traitement insulinique institué pendant les premiers mois.

De 1933 à 1947, pas de traitement contre le diabète ; vie sensiblement normale ; persistance cependant d'une polyphagie d'intensité moyenne et d'une légère polydypsie.

En novembre 1947, premier examen : maladie de Paget du bassin avec syndrome douloureux lombo-sacré intense ; légère hypertension artérielle,

17/9 ; hépatomégalie ; cataracte au début. Bilan humoral : phosphorémie, 30 mgrs ; calcémie, 93 mgrs ; phosphatasémie, 12 U. Cayla ; cholestérolémie, 2 grs,50 ; glycémie, 1 gr,45 ; réserve alcaline, 42 ; glycosurie, 20 grs ; pas d'acétonurie.

Septembre 1949. Fracture traumatique du péroné gauche.

Novembre 1949. Hospitalisée pour diabète et maladie de Paget.

Symptomatologie.

Stature et morphologie : taille, 1m,66 ; poids, 58 kgs ; hirsutisme net : barbe et moustache qui obligent la malade à se raser une fois par semaine.

Exploration cardio-vasculaire : cœur normal ; vaisseaux perméables ; tension artérielle, 18/11.

Exploration digestive : foie hypertrophié débordant le rebord costal de deux travers les doigts.

Exploration ostéo-articulaire : maladie de Paget du bassin ; pas de progression.

Bilan humoral diabétique .

Diurèse, 1 1.500 ; glycosurie, 12 grs ‰ ; pas d'acétonurie ; glycémie, 1 gr,76 ; réserve alcaline, 52 cc de CO₂ ‰.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol total, 3 grs,30 ; lipides totaux, 11,40.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,36 ; protides totaux, 90 grs par l.

Substances minérales : calcémie, 108 mgrs par l. ; phosphorémie, 38,5 mgrs ; phosphatasémie, 1,55 U. Bodanski ; calciurie, 0,12 grs par l.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : absence de sels et de pigments biliaires ; bilirubinémie, 10 mgrs.

Tests sérologiques : thymol-test, 0 ; céphaline-cholestérol-test, 0.

Ponction-biopsie (pratiquée avant tout traitement insulinaire, glycémie concomitante, 1 gr,75). Parenchyme hépatique : stéatose parcellaire à petites vacuoles, sans systématisation fixe : noyaux petits irréguliers (anisocaryose) ; rapport nucléo-plasmique bas. Surcharge pigmentaire intra-cytoplasmique dans les régions centro-lobulaires. Charge glycogénique de faible intensité prédominant dans les régions périlobulaires.

Bilan après équilibration du diabète (150 grs d'hydrates de carbone, 30 U. d'insuline).

Bilan clinique inchangé.

Bilan diabétique sub-normal.

Bilan métabolique : lipides : cholestérol total, 3 grs,45 ; lipides totaux, 13grs,60 ; protides totaux, 93 grs ; substances minérales : chlore globulaire (en Cl), 1,88 ; chlore plasmique, 3,80 ; rapport chloré, 0,49 ; natrémie (en Na), 3,88 grs ‰ ; phosphatasémie, 7,3 U. Bodanski ; phosphorémie, 26,3 mgrs. Dosage des 17-cétostéroïdes, 4 mgrs par 24 h.

OBSERVATION N° 33

— Diabète acidotique bénin, ménopause précoce ; hirsutisme ancien ; artérite des membres inférieurs et coronarite chronique.

— Noyaux vacuolaires.

— Diabète protido-glucidique-origine surrénale probable.

A. GAR... née en 1882.

Histoire clinique.

En 1907, à 25 ans, apparition d'une pilosité faciale exagérée avec moustache et barbe.

En 1921, à l'âge de 38 ans, installation prématurée de la ménopause.

En 1941, à 59 ans, polydypsie et polyurie.

En 1945, découverte pour la première fois d'une glycosurie traitée par le régime et 20 U. d'insuline par jour très irrégulièrement.

Octobre 1949 ; claudication intermittente du membre inférieur gauche, troubles trophiques du pied gauche, avec escarre talonnière. Aucun antécédent familial notable.

Symptomatologie (février 1950).

Stature et morphologie : corpulence d'une femme de 63 ans, sans particularité. Hypertrichose faciale avec moustache et barbe.

Exploration cardio-vasculaire : cœur : arythmie complète confirmée par l'électrocardiogramme. Ulcérations trophiques du pied droit ; pédieuses non perçues ; oscillations abolies aux deux jambes. Tension artérielle, 16/9.

L'examen clinique est négatif par ailleurs.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 1 l.200 ; glycosurie, 15 à 20 grs par 24 h. ; acétonurie, + + + ; glycémie, 2grs,10 ; réserve alcaline, 49 cc de CO₂ %.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol total, 1 gr,32 ; lipides totaux, 6,25.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0 grs,36.

Substances minérales : calcémie, 98 mgs ; phosphorémie, 42 mgs.

Hémogramme, 4 éosinophiles.

Dosage des 17-cétostéroïdes, 10 mgs par 24 h.

Exploration hépatiques.

Fonction biliaire : ni sels, ni pigments biliaires, ni urobilinurie : bilirubinémie, 8 mgs.

Coagulation : temps de Hcwell, 1 min. ; temps de Quick, 12 sec. ; taux de prothrombine, 82 % de la normale ; fibrine, 3 grs,60.

Ponction-biopsie : mésenchyme, normal ; parenchyme, absence de stéatose, très nombreux noyaux vacuolaires à prédominance périportale et intermédiaire ; anisocaryose ; quelques pigments centro-lobulaires cytoplasmiques. Charge glycogénique forte homogène (glycémie 2 grs, pas d'insuline).

OBSERVATION N° 34

- **Diabète bénin insulino-sensible ; coronarite ; polynévrite.**
- **Hépatomégalie. Stéatose et noyaux vacuolaires.**
- **Diabète polymétabolique d'origine hypophysaire.**

F. RAY... née en 1884.

Histoire clinique.

En 1943, à l'âge de 59 ans, découverte d'une glycosurie (40 à 50 grs par l.) jugulée par le régime simple.

En 1943, quelques mois plus tard, précordialgies ; dyspnée ; électrocardiogramme permet de déceler un bloc de la branche gauche du faisceau de Hiss.

De 1943, à 1949, le diabète est bien compensé par le régime. Les troubles cardiaques sont bien supportés grâce au repos et aux traitements tonocardiaques réguliers.

En février 1949, aggravation subite en rapport avec un abandon de traitement. Hospitalisation.

Symptomatologie.

Stature et morphologie : petite taille, 1m,49 ; poids, 52 kgs ; léger hirsutisme facial ; faciès rouge.

Explorations cardio-vasculaires : cœur sans anomalie notable à l'auscultation ; examen électro-cardiographique, existence d'un bloc de la branche gauche du faisceau de Hiss ; vaisseaux périphériques légèrement sclérosés, mais normalement perméables ; tension artérielle, 13/7.

Exploration digestive : foie déborde le rebord costal de trois travers de doigt, indolore, régulier, lisse.

Exploration neurologique : aréflexie achilléenne bilatérale depuis 1946.

Bilan humoral diabétique (explorations réalisées avec un régime à 150 grs d'hydrates de carbone et 20 U. d'insuline par jour).

Diurèse, 2 l. ; glycosurie, 10 grs par l. ; 20 à 25 grs par 24 h. ; pas d'acétonurie ; glycémie, 2 grs,40 ; réserve alcaline, 48 cc de CO₂ %..

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol total, 1 gr,84 ; lipides totaux, 6 grs,90.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,36 ; protides totaux, 76 ; sérine, 44 ; globuline, 31 ; rapport sérine/globuline, 1,43.

Substances minérales : chlore globulaire (en Cl Na), 2,86 ; chlore plasmatique, 5,74 ; rapport chloré, 0,48 ; calcémie, 92 mgs ; natrémie (en Na), 3 grs,25 ; kaliémie (en K), 0,178.

Explorations hépatiques.

Coagulation : fibrinémie, 2grs,99.

Tests sérologiques : thymol-test, 3 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + + + ; réaction de Takata-Ara, positive de la solution au 1/8 au 1/256.

Ponction-biopsie. Dans la région intermédiaire, stéatose parcellaire à grosses vacuoles, répartie en bande ; dans les régions périportales, sur les coupes colorées au carmin de Best, stéatose parcellaire, à petites vacuoles disposées tout autour du noyau ; dans la région centro-lobulaire, surcharge pigmentaire intra-cellulaire très caractéristique. Noyaux par endroits, d'aspect vacuolaire, ces noyaux vacuolaires existent aussi bien dans les cellules stéatosiques que non stéatosiques.

Charge glycogénique forte, mais inégale dans sa répartition ; à côté de cellules très riches en glycogène existent des cellules absolument vides. Cellules stéatosiques et cellules à noyaux vacuolaires ont comme les cellules normales une charge glycogénique tantôt forte, tantôt moyenne, tantôt nulle. La répartition du glycogène à l'intérieur du lobule est homogène sans systématisation fixe.

OBSERVATION N° 35

— **Psoriasis ; arthropathies psoriasiques. Diabète bénin.**

— **Fonctionnement hépatique normal.**

— **Diabète glucidique probablement pancréatique.**

P. LAF... né en 1891.

Histoire clinique.

Dans le jeune âge, apparition presque simultanée de psoriasis et d'arthropathies diffuses (coudes, doigts, mains, genoux, chevilles). Psoriasis familial.

De 1928 à 1949, hospitalisations nombreuses motivées par des poussées de psoriasis coïncidant habituellement avec des poussées articulaires. Plusieurs vérifications humérales ont été réalisées ; réserve alcaline et glycémie toujours normales ; cholestérolémie, presque toujours forte, 2 grs,40 (en 1930) ; 3 grs,15 (en 1932). Urines toujours normales, sans sucre, ni albumine.

Janvier 1950, à l'âge de 61 ans, état cutané et articulaire satisfaisant ; apparition de polyurie, de polydypsie et d'amaigrissement ; glycosurie, 23 grs par l. ; diurèse, 2 à 3 l.

Symptomatologie.

Stature et morphologie : sans particularités ; distribution pileuse : alopecie, poils axillaires et pubiens rares.

Peau : pas de poussée actuelle de psoriasis.

Exploration ostéo-articulaire : déformation des articulations des poignets, des doigts, des genoux, des chevilles, des orteils ; rachis non intéressé.

Exploration digestive : pas d'hépatomégalie.

Examen clinique négatif par ailleurs.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 2 l.,500 ; glycosurie, 31 grs,80 par l. ; pas d'acétonurie ; glycémie, 1 gr,78 ; réserve alcaline, 54 cc de CO₂ %.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol, 1,95 ; lipides totaux, 14 grs %.

Protides et métabolisme azoté : sang : azotémie, 0,38 ; protides totaux, 79 grs par l. ; fer sérique, 2 mgs par l. *Urines* : urée, 9,74 % ; acide urique, 0,13 grs par l. ; pas d'albuminurie ; créatinine, 0 gr,14 par l.

Dosage des 17-cétostéroïdes urinaires, 6 mgs par 24 h.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : ni sels, ni pigments biliaires ; bilirubinémie, 6 mgs.

Coagulation : temps de Howell, 3 min. ; temps de Quick, 14 sec. ; taux de prothrombine, 100 % de la normale.

Rose bengale : 8 %.

Tests sérologiques : thymol-test, 0 ; céphaline-cholestérol-test, 0.

OBSERVATION N° 36

— **Diabète simple sénile.**

— **Hépatomégalie isolée.**

— **Diabète glucidique probablement pancréatique.**

F. GUY..., né en 1886 ouvrier d'usine.

Histoire clinique.

En 1948, à l'âge de 62 ans, diabète dépisté à l'occasion d'une furonculose récidivante (pas de traitement).

Symptomatologie (mars 1949).

Négative à l'exception d'une très légère hépatomégalie : le foie déborde le rebord costal de deux travers de doigt ; il est lisse et indolore.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 3 l. ; glycosurie, 25 à 30 grs par l., 80 à 100 grs par 24 h. Pas d'acétonurie ; glycémie, 2 grs,20 ; réserve alcaline, 50 cc de CO_2 %.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol total, 1 gr,10 ; lipides totaux, 8 grs,30.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,32 ; protides totaux, 80 grs % ; sérine, 48 ; globuline, 32 ; rapport sérine/globuline, 1,48 ; polypeptides, 64 mgs.

Substances minérales : chlore-globulaire (en Cl Na), 3,11 ; chlore plasmatique, 5,92 ; rapport, 0,52.

Métabolisme de base, 4 %.

Explorations hépatiques.

Tests sérologiques : thymol-test, 5 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + + + ; Takata-Ara, positif du 1/8 au 1/64.

Ponction-biopsie : aspect histologique du foie sensiblement normal, protoplasme par endroit vacuolisé ; stéatose parcellaire très légère ; noyaux non vacuolisés ; anisocaryose discrète. Charge en glycogène faible (glycémie, 1 gr,90).

Sous l'action des thérapeutiques anti-infectieuses la furonculose s'est améliorée ; avec un régime à 250 grs d'hydrates de carbone et avec 55 U. d'insuline par 24 h. le diabète est équilibré.

OBSERVATION N° 37

--- **Diabète simple, acidose récente, infarctus du myocarde post-insulinique.**

— **Noyaux vacuolaires.**

— **Diabète probablement surrénalien.**

E. CAL....

Histoire clinique.

Vers 1939 : apparition des premiers symptômes du diabète sucré mais ils ont été toujours négligés.

Novembre 1949 pneumopathie aiguë ; installation d'un état acidosique d'intensité moyenne.

Symptomatologie.

Négative en dehors des signes de la pneumopathie aiguë.

Bilan humoral diabétique.

Glycosurie, 45 grs par l.; acétonurie, + +; glycémie, 1 gr,49; réserve alcaline, 42 cc de CO_2 %.

Evolution.

Thérapeutique anti-infectieuse pénicillique; insulinothérapie. 3 h. après la première injection d'insuline, collapsus cardiaque irréservible.

Etude nécropsique.

Cœur: infarctus du myocarde révélé par opacification coronarienne.

Foie, mésenchyme, normal; parenchyme, absence de stéatose; *noyaux* vacuolaires, mais la vacuole est un peu spéciale et a un contour irrégulier (noyaux pseudo-vacuolaires).

OBSERVATION N° 38

— **Diabète bénin tardif.**

— **Dysfonctionnement hépatique biologique et histologique manifeste résistant à l'insuline et aux facteurs lipotropes.**

— **Diabète polymétabolique d'origine hypophysaire.**

CAS... née en 1883.

Histoire clinique.

Septembre 1949 apparition de céphalées, d'une polyurie légère, d'œdèmes des membres inférieurs, rien à signaler dans les antécédents de la maladie.

Symptomatologie.

Stature et morphologie: taille, 1m,65; poids, 74 kgs. Obésité tronculaire et rhizomélisque; distribution pileuse, sans particularité.

Exploration cardio-vasculaire: cœur normal; vaisseaux souples, cependant les artères pédiéeuse et tibiale postérieure gauche sont mal perçues, l'index oscillométrique est diminué à gauche. Tension artérielle, 13/7.

Explorative digestive: pas d'hépatomégalie.

Le reste de l'examen clinique est négatif.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 1 l.,200; glycosurie, 12 grs par l.; pas d'acétonurie; glycémie, 1 gr,40; réserve alcaline, 45 cc de CO_2 %.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol, 1 gr,73 ; lipides totaux, 14,20.
Métabolisme de base : 8 %.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : absence de sels et de pigments biliaires dans les urines ; pas d'urobilinurie ; bilirubinémie, 16 mgs.

Coagulation : temps de Howell, 4 min. ; temps de Quick, 13 sec. ; prothrombine, 100 % de la normale.

Rose bengale : 10 %.

Tests sérologiques : thymol-test, 5 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + ; réaction de Takata-Ara, positive du 1/32 au 1/128.

Ponction-biopsie : lésions histologiques importantes de la cellule hépatique : le cytoplasme est bourré d'enclaves graisseuses, les unes de grosse dimension refoulent le noyau à la périphérie ; d'autres plus petites et plus nombreuses sont situées tout autour du noyau. La stéatose n'a pas de distribution systématisée ; les noyaux sont très souvent vacuolaires, aussi bien dans les cellules hépatiques d'aspect normal que dans les cellules stéatosiques. La charge glycogénique (glycémie 1 gr,40), est importante ; la surcharge est aussi nette dans les cellules normales que dans les cellules stéatosiques. Enfin on note de temps à autre quelques gouttelettes de glycogène à l'intérieur des vacuoles des noyaux.

Explorations de la stéatose hépatique.

Aucune notion étiologique d'infection ou d'intoxication chronique.

Explorations hypophysaires : selle turcique et champs visuels normaux.

Transit digestif sans anomalies morphologique ou dynamique.

Tubage pancréatique : liquide pancréatique, activité trypsique, 5 cc Na OH N/10 (taux normal, 7,5 à 12,5) ; activité lipasique, 37,9 cc de Na OH N/10 (taux normal, 35 à 55).

Explorations hépatiques après insulinothérapie.

Après 15 jours d'un régime à 150 grs d'hydrates de carbone et après une cure d'insuline (20 U. par jour).

Bilan clinique non modifié.

Bilan humoral diabétique normal.

Bilan métabolique : lipides totaux, 11 grs,50.

Ponction-biopsie : malgré la stabilisation du diabète par le traitement insulinique, les lésions histologiques du foie restent inchangées : la stéatose est toujours très importante, les noyaux vacuolaires sont toujours aussi nombreux, la charge glycogénique est très abondante.

Explorations après insulinothérapie et facteurs lipotropes.

Au traitement précédent, association d'un traitement antistéatosique utilisant choline et méthionine. Trois semaines après l'institution de ce traitement.

Bilan clinique inchangé.

Bilan humoral normal.

Bilan métabolique : lipides totaux, 12,7 ‰ ; cholestérol total, 1,77 ‰.

Tests sérologiques: thymol-test, 5 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + ;

Ponction-biopsie : lésions histologiques aussi importantes que lors des précédents examens.

OBSERVATION N° 39

— **Diabète grave acidotique, artérite et coronarite.**

— **Noyaux vacuolaires.**

— **Diabète protido-glucidique surrénal.**

M. GAS... née en 1878.

Histoire clinique.

En 1947 à l'âge de 69 ans, apparition des symptômes habituels révélateurs du diabète ; pas de traitement spécial.

En 1949, signes cardiaques d'hyposystolie révélant une arythmie complète, une claudication intermittente du membre inférieur droit en rapport avec une artérite.

En août 1949, diurèse, 2 l. ; glycosurie, 81 grs,50 par 24 h. ; glycémie, 3 grs,15 ; réserve alcaline, 38 cc de CO₂ % ; institution d'un traitement diététique et insulinaire.

2 octobre 1949, devant l'aggravation progressive hospitalisation.

Symptomatologie.

Exploration cardio-vasculaire : arythmie complète clinique et électrocardiographique ; artérite des deux membres inférieurs : les deux pédieuses et les deux tibiales postérieures ne sont pas pulsatiles. Les fémorales sont perçues normalement ; l'indice oscillométrique est aboli aux deux-jambes, diminué aux deux cuisses ; sur le pied droit, début de gangrène ; tension artérielle, 19/9.

Exploration ophtalmologique : rétinite droite.

L'exploration des autres appareils est négative.

Bilan humoral diabétique (avec 40 U. d'insuline par jour).

Diurèse, 2 l. ; glycosurie, autour de 70 grs par l. et de 140 grs par jour ; glycémie, 3 grs,10 ; réserve alcaline, 40 cc de CO₂ %. Les doses d'insuline ont du être progressivement augmentées à 40 - 60 - 80 et jusqu'à 120 unités par jour. Le régime était fixé à 150 grs d'hydrates de carbone.

Explorations hépatiques (réalisées après la stabilisation du diabète).

Coagulation : temps de Howell, 4 min. ; temps de Quick, 15 sec. ; prothrombine, 75 % de la normale.

Test sérologiques : thymol-test, 4 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, 0. Réaction de Takata-Ara, positive du 32/64.

Ponction-biopsie (glycémie, 2 grs,02) : structure hépatique normale. Dans le cytoplasme pas d'enclaves pathologiques ; par contre très nombreux noyaux vacuolaires. Charge glycogénique relativement importante à prédominance périportale.

OBSERVATION N° 40

- **Diabète sénile bénin.**
- **Stéatose et noyaux vacuolaires.**
- **Diabète lipido-glucidique probablement hypophysaire.**

M. SAR... née en 1873.

Histoire clinique.

En février 1949, à l'âge de 77 ans, apparition très progressive des symptômes révélateurs habituels.

En mai 1949, devant l'importance de l'amaigrissement, hospitalisation. Dans les antécédents on note plusieurs interventions chirurgicales. En 1945, pour un cancer du col de l'utérus ; en 1948-1949, pour un cancer de la vessie.

Symptomatologie.

Stature et morphologie : sans particularités : taille, 1,68 m ; poids, 61 kgs.

Exploration cardio-vasculaire : cœur sourd. Sclérose vasculaire diffuse sans signes de thrombose ; tension artérielle, 24/11.

Les autres appareils sont normaux. Pas de signes cliniques actuels de récédive néoplasique.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 1 1.500 ; glycosurie, 50 grs par l. ; pas d'acétonurie ; glycémie, 2 grs,50 ; réserve alcaline, 49 cc de CO₂ %.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol : 2 grs,50.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0 gr,35 ; protides totaux, 76,

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : urobilinurie ; ni sels, ni pigments biliaires ; bilirubinémie, 12 mgs.

Tests sérologiques : thymol-test, 5 U. Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + + (pas de changement après traitement insulinique et facteurs lipotropes).

Ponction-biopsie : légère atteinte parenchymateuse ; anisocaryose et anisocytose ; très discrète stéatose parcellaire située dans la zone moyenne ; noyaux vacuolaires épars. Rapport nucléo-plasmatique, diminué ; coloration au carmin de Best, charge glycogénique très forte et homogène.

Telles sont succinctement exposées les quarante observations qui ont servi de base à nos recherches personnelles et que nous nous proposons de reprendre maintenant de façon plus méthodique, en nous cantonnant strictement dans les explorations à visée hépatique.

OBS. N° SEXE	AGE à l'appari- tion du diabète	AGE aux premières explora- tions hépatiques	CARACTÈRES CLINIQUES DU DIABÈTE SUCRÉ	ETAT DU DIABÈTE AU MOMEN DES EXPLORATIONS HÉPATIQUES	
				Traitement insulinique	Etat d'équilibre du diabète
1 M.	4 ans 10 mois	4 ans 15 mois	Diabète infantile acidotique post-ourlien.	20 U/j	Non équilibré acidose Equilibré
2 F.	5 ans	5 ans 9 mois	Diabète infantile Hépatomégalie.	30 U/j.	Equilibré
3 M.	6 ans	20 ans	Diabète grave infantile. Infan- tilonanisme, obésité ; coma dia- bétique insulino-sensible ; néph- rite glomérulo-tubulo-interstielle terminale.		Après traitement insu- linique du coma (exame nécropsique).
4 F.	8 ans	13 ans	Diabète sucré insulino-instable nano-infantilisme ; obésité, hé- patomégalie ; syndrome de P. Mauriac typique.	50 U/j.	En phase de stabilisation
5 M.	9 ans	16 ans	Syndrome de P. Mauriac complet.	30 U/j.	Equilibré. En cours de coma hypoglycémique.
6 M.	9 ans	9 ans	Diabète suraigu post-ourlien.	20 U/j.	En cours d'acidose tra- tée par insuline. Equilibré.
7 F.	12 ans	14 ans	Diabète grave ; obésité, nano- infantilisme ; coma acidotique. Néphrite glomérulo-tubulaire aiguë terminale.		Après traitement insu- linique du coma. Exame nécropsique.
8 F.	19 ans	19 ans 3 mois	Aménorrhée et infantilisme primitifs. Diabète grave insulino-résis- tant ; sclérodémie, hyperthy- roïdie légère.	40 irrégul. 80 U/j.	Non équilibré discrette acidose. Equilibré.
9 M.	20 ans	20 ans 1 mois	Diabète acidotique grave ; ré- vélation brutale, acromégalie lé- gère ; areflexie achilléenne.	0	Non équilibré acidose.
10 M.	20 ans	37 ans	Diabète acidotique insulino- instable. Areflexie achilléenne bilatérale.	80 U/j	En cours d'instabilité Phase de stabilisation

EXPLORATIONS HÉPATIQUES										INTER-PRÉ- TATION PERSON- NELLE DU DIABÈTE SUCRÉ
total Gr/l.	Lipides totaux Gr/l.	Protides totaux Gr/l.	Bilirubinémie Mg/l.	Rétention de rose bengale	Céphaline- Cholestérol- test	Thymol-test (U. Mac Lagan)	Prothrombi- némie (%) de la normale)	Charge Glycogénique hépatique	Lésions histologiques du Foie	
45	14				++++	2			Absence de stéato- se ; cellules parenchy- mateuses grandes ; noyaux petits. Rapport nucléo- plasmatique : bas.	Diabète glucidique. Diabète pancréatique
40	6,50	85	2,60		0	0	80	Forte Homogène	Absence de stéato- se ; grandes cellules parenchymateuses ; petits noyaux. Rapport nucléo- plasmatique : bas.	Diabète glucidique Diabète pancréatique
40	6,50	76	1,8	10	0	0	90	Moyenne	Absence de stéato- se ; grandes cellules parenchymateuses ; petits noyaux. Rapport nucléo- plasmatique : bas.	Diabète glucidique Diabète pancréatique
								Non étudiée	Absence de stéatose. Très nombreux noyaux vacuolaires. Rapport nucléo- plasmatique : normal.	Diabète protido- glucidique. Diabète surrénalien.
46	10		12	20				Forte	Stéatose légère à grosses vacuoles sans topographie précise ; très nombreux no- yaux vacuolaires. Rapport nucléo-plas- matique : normal.	Diabète protido- lipido- glucidique Diabète hypophy- saire.
47	6,30	99	12		++	3	70	Forte	Absence de stéa- se. Très nombreux noyaux vacuolaires.	Diabète protido- glucidique.
								Irréguli- ère	Très légère stéatose centro-lobulaire. Disparition de tous les noyaux vacuolaires.	Diabète surrénalien.
5	14	77				4	80	Forte	Absence de stéato- se ; grandes cellules parenchymateuses ; petits noyaux. Rap- port nucléo-plasma- tique : bas.	Diabète glucidique. Diabète pancréatique
5	6				0	0	60		Aspect identique.	
2	6,60	58,5						Non étudiée.	Stéatose parcellai- re minime diffuse ; noyaux vacuolaires ; cellules de Kupffer avec nombreux pig- ments cytoplasmiques	Diabète protido- lipido- glucidique. Diabète hypophysaire
					+++	1				Diabète lipido- glucidique.
					++	2		Forte	Stéatose péri-lobu- laire à grosses vacuo- les ; nombreux no- yaux vacuolaires.	Diabète hypophysaire
1		98			++	3				Diabète hypophysaire
		80	11		++	4	100	Forte homogène	Stéatose à grosses vacuoles centro-lobu- laires. Noyaux vacu- olaires. Rapport nu- cléo-plasmatique: bas.	Diabète protido- glucidique Diabète surrénal.
0	6				++	2				

OBS. N° SEXE	AGE à l'appari- tion du diabète	AGE aux premières explora- tions hépatiques	CARACTÈRES CLINIQUES DU DIABÈTE SUCRÉ	ETAT DU DIABÈTE AU MOMENT DES EXPLORATIONS HÉPATIQUES	
				Traitement insulinique	Etat d'équilibre du diabète
11 M.	22 ans	37 ans	Diabète grave avec artérite du membre inférieur droit.	35 U/j.	Mal équilibré.
				50 U/j.	Equilibré.
12 M.	26 ans	58 ans	Diabète ancien insulino-sensi- ble. Aréflexie achilléenne bilaté- rale. Carotinodermie palmo-plan- taire.	60 à 80 U/j.	En phase de stabilisation.
13 M.	30 ans	40 ans	Diabète acidotique avec sclé- rose combinée de la moelle.	30 U/j. 100 U/j.	Non équilibré. Equilibré.
14 M.	32 ans	32 ans 10 mois	Coma diabétique.		En cours de coma traité Après guérison du coma.
15 M.	34 ans	35 ans	Diabète aigu acidotique insuli- no-résistant. Diabète insipide et diabète rénal, polynévrite, arté- rite, syndrome hydropigène in- sulinique.		Non équilibré.
					Equilibré
16 M.	36 ans	38 ans	Diabète non acidotique ; obé- sité, xanthomes éruptifs cutanés	20 U/j.	Equilibré
17 M.	36 ans	46 ans	Diabète acidotique insulino- sensible post-ourlien ; ictère cat- tharral.	80 à 100 U/j.	Equilibré.
18 M.	38 ans	38 ans	Diabète acidotique grave avec diabète rénal et diabète insipide.		Non équilibré Acidose
19 F.	40 ans	43 ans	Diabète pré-ménopausique ; obésité ; hypertrichose.		Non équilibré
					Equilibré
20 F.	44 ans	47 ans	Installation successive : obé- sité ; hirsutisme, ménopause et diabète ; coma diabétique insu- lino-sensible. Dyskaliémie termi- nale.		Equilibré
					Non équilibré

EXPLORATIONS HÉPATIQUES									INTER-PRÉTA-TION PERSON-NELLE DU DIABÈTE SUCRÉ	
	Lipides totaux Gr/l.	Protides totaux Gr/l.	Bilirubinémie Mgr/l.	Rétention de rose bengale	Céphaline-Cholestérol-test	Thymol-test (U. Mac Lagan)	Prothrombinémie (% de la normale)	Charge Glycogénique hépatique	Lésions histologiques du Foie	
5	8,20	82			+++	2	80			Diabète protido-glucidique. Diabète hypophyso-surrénal.
			15		+++	2		Forte	1° Stéatose parcellaire minime pigments centro-lobulaires ; noyaux vacuolaires et petits. Rapport nucléo-plasmatis-que bas ; 2° Après facteurs lipotropes : id.	
5	5,60	76	2,5		+	0	85	Moyenne	Stéatose parcellaire zone moyenne ; pigments centro-lobu-laires.	Diabète glucidique. Diabète pancréatique
0	7	99	14	16			95			Diabète protido-glucidique.
		98			+++	2				
5	67,7 12,6									Diabète hypophysaire
	10 7,3	76						Moyenne à prédomi-nance péri-portale.	Stéatose diffuse à grosses vacuoles. Quelques noyaux va-cuolaires.	
0	7,30		12		+	2,5	40	Faible à prédomi-nance cen-tro-lobu-laire.	Stéatose parcellai-re à grosses vacuoles Anisocaryose.	Diabète toxique.
	13,60				+	2,5		Riche	— id. —	
4 1 0 5	75 36,2 27,50 18,80 88 56	78	12		0	5	90			Diabète lipido-glucidique. Diabète hypophysaire
0		76	1,60	18	0	1		Irrégulière à prédomi-nance péri-portale.	Absence de stéato-se. Cellules hépatiques de grandes dimen-sions, noyaux petits non vacuolaires.	Diabète glucidique. Diabète pancréatique
7	6,30	74	12	18	+++	6	85	Charge à prédomi-nance cen-tro-lobu-laire faible	Stéatose parcellaire à grosses vacuoles centro-lobulaires. Pigments centro-lobu-laires.	Diabète toxique.
5	10		8							Diabète protido-glucidique
5	6,50	77		15	+++	2	75	Forte homogène	Absence de stéatose Noyaux vacuolaires. Rapport nucléo-plas-matique : bas.	Diabète surrénal.
0	5,60							Forte pré-dominance péri-porta-le.	Absence de stéatose. Noyaux vacuolaires.	Diabète protido-glucidique. Diabète surrénal.
					+++	0				

OBS. N° SEXE	AGE à l'appari- tion du diabète	AGE aux premières explora- tions hépatiques	CARACTÈRES CLINIQUES DU DIABÈTE SUCRÉ	ETAT DU DIABÈTE AU MOMENT DES EXPLORATIONS HÉPATIQUES	
				Traitement insulinique	Etat d'équilibre du diabète
21 M.	45 ans	54 ans	Diabète insulino-instable. Syndrome pyramidal.	30 U/j.	Non équilibré acidose.
				30 U/j.	Équilibré
22 F.	46 ans	48 ans	Diabète pré-ménopausique obésité ; hypertrichose.	20 U/j.	Équilibré
23 F.	46 ans	69 ans	Diabète à éclipses de la mé- nopause. Hépatomégalie.		Sans insuline
				15 U/j.	Avec insuline
24 M.	47 ans	61 ans	Diabète grave acidotique in- sulino-sensible ; artériosclérose, arythmie complète ; hémiplegie terminale.		Explorations au début du traitement du coma acidotique.
25 F.	47 ans	50 ans	Diabète bénin ménopausique. Insulino-sensible.		Non équilibré
				40 U/j.	Équilibré
26 F.	49 ans	59 ans	Diabète de la ménopause. Infarctus du myocarde.		Non équilibré
				20 U/j.	Équilibré
27 F.	49 ans	54 ans	Diabète de la ménopause. Hépatomégalie légère.		Non équilibré
				20 U/j.	Équilibré
28 F.	50 ans	52 ans	Diabète de la ménopause. Néphrite terminale.		Avant traitement du coma.
29 F.	51 ans	62 ans	Diabète de la ménopause.	30 U/j.	Non équilibré Équilibré
30 M.	53 ans	63 ans	Diabète simple ; obésité ; hy- pertrichose ; artérite des mem- bres inférieurs ; rétinite.		

EXPLORATIONS HÉPATIQUES									INTER-PRÉ- TATION PERSON- NELLE DU DIABÈTE SUCRÉ
Lipides totaux Gr/l.	Protides totaux Gr/l.	Bilirubinémie Mg/l.	Rétention de rose bengale	Céphaline- Cholestérol-test	Thymol-test (U. Mac Lagan)	Prothrombinémie (% de la normale)	Charge Glycogénique hépatique	Lésions histologiques du Foie	
9,90	67						Faible à prédomi- nance cen- tro-lobulai- re.	Stéatose à grosses vacuoles péri-lobulai- res. Surcharge pig- mentaire centro-lobu- laire.	Diabète toxique.
6				+	3	70	Moyenne.	— id. —	
9,60		6,8	9	+	2	90			Diabète surrénal.
8	77	6		++++	6	82	Forte.	Phase de guérison. Parenchyme normal.	Diabète polyméta- bolique.
8,50		12		++++	9	84	Abondante	Stéatose à petites vacuoles. Noyaux va- cuolaires plutôt cen- tro-lobulaires.	Diabète hypophyso- surrénal.
6	76						Irrégulière à nette pré- dominance péri-porta- le.	Absence de stéato- se. Quelques noyaux vacuolaires.	Diabète surrénal.
							Moyenne.	Absence de stéato- se. qqs noyaux vacuo- laires.	Diabète surrénal.
9,80	83			+	3			Surcharge pigmen- taire centro-lobulaire disparition des no- yaux vacuolaires.	
15,8		12		0	5	82	Forte.	Stéatose massive, diffuse, importante. Noyaux vacuolaires.	Diabète lipido- glucidique.
13,8 13,10				+ + + —	9 4		id.	id. après insuline. id. après facteurs li- potropes.	Diabète hypophysaire
9,85	72			++++	6		Abondante	Stéatose centro-lo- bulaire. Noyaux va- cuolaires.	Diabète protido- glucidique.
6,50				+	1		id.	Absence de stéato- se. Noyaux id.	Diabète surrénal.
7,80	82,3			+ +	4		Forte.	Stéatose parcellai- re à grosses vacuoles noyaux vacuolaires ; surcharge pigmentai- re centro-lobulaire. Nécropsie : id. No- yaux moins nombreux	Diabète lipido- glucidique. Diabète hypophysaire
8,40 6,40	1,36			+++	3				Diabète surrénal.
12,30	91,4	10,5	12	+ +	5	100	Forte.	Stéatose parcellai- re à grosses et à pe- tites vacuoles. Noyaux vacuolaires.	Diabète lipido- glucidique. Diabète hypophysaire

OBS. N° SEXE	AGE à l'appari- tion du diabète	AGE aux premières explora- tions hépatiques	CARACTÈRES CLINIQUES DU DIABÈTE SUCRÉ	ÉTAT DU DIABÈTE AU MOMENT DES EXPLORATIONS HÉPATIQUES	
				Traitement insulinique	État d'équilibre du diabète
31 F.	53 ans	—	Coma diabétique suraigu irréversible.		Examen nécropsique après traitement com
32 F.	54 ans	71 ans	Diabète bénin ménopausique. Maladie de Paget, légère hyper- tension, hirsutisme — hépato- mégalie — cataracte sénile.		Non équilibré Equilibré
33 F.	59 ans	63 ans	Diabète acidotique bénin, hirsutisme ; ménopause précoce ; coronarite, artérite.	20 U/j.	Bien équilibré.
34 F.	59 ans	65 ans	Diabète insulino-sensible, coronarite, polynévrite, hépatomégalie.	15 U/j.	En cours d'équilibration.
35 M.	61 ans	—	Diabète bénin. Psoriasis. Arthropathies psoriasiques.		Non équilibré
36 M.	62 ans	63 ans	Diabète simple sénile. Légère hépatomégalie, Furunculose.		,
37 F.	65 ans	75 ans	Diabète ; acidose récente ; infarctus du myocarde terminal post-insulinique.		Traitement insulinique récent.
38 F.	66 ans	66 ans	Diabète bénin tardif.		Non équilibré Equilibré
39 F.	69 ans	71 ans	Diabète grave acidotique. Artérite — coronarite.	40 U/j.	
40 F.	77 ans	77 ans	Diabète sénile bénin.		Non équilibré Equilibré

EXPLORATIONS HÉPATIQUES

total Gr/l.	Lipides totaux Gr/l.	Protides totaux Gr/l.	Bilirubinémie Mgr l.	Rétention de rose bengale	Céphaline-Cholestérol-test	Thymol-test (U. Mac Lagan)	Prothrombinémie (% de la normale)	Charge Glycogénique hépatique	Lésions histologiques du Foie	INTERPRÉTATION PERSONNELLE DU DIABÈTE SUCRÉ
3	14					5			Nécropsie : stéatose intense à grosses vacuoles de la zone intermédiaire. Noyaux normaux.	Diabète glucidique Diabète pancréatique
30	11,40	90			0	0		A prédominance péri-lobulaire.	Stéatose parcellaire à petites vacuoles. Surcharge pigmentaire centro-lobul. Rapport nucléo-plasmatisque : bas.	Diabète polymétabolique. Diabète pancréatique peut-être toxique?
45	13,60	93								
32	6,25	78					82	Forte	Absence de stéatose ; quelques pigments centro-lobulaires. Noyaux vacuolaires nombreux.	Diabète protido-glucidique. Diabète surrénal.
34	6,90	76			+++	3		Forte	Stéatose parcellaire à grosses vacuoles (région intermédiaire à petites vacuoles. (région péri-portale) surcharge pigmentaire centro-lobulaire noyaux vacuolaires.	Diabète polymétabolique. Diabète hypophysaire
35	14	79	16	8	0	0	100			Diabète glucidique. Diabète pancréatique
40	8,30	80			+++	5		Faible.	Stéatose parcellaire légère. Noyaux normaux.	Diabète glucidique. Diabète pancréatique.
									P. B. F. au décès : absence de stéatose noyaux pseudo-vacuolaires.	Diabète surrénal.
73	14,20		16		+	5	100	Forte.	Stéatose diffuse à grosses et à petites vacuoles. Noyaux vacuolaires.	Diabète polymétabolique. Diabète hypophysaire
77	12,7				+	5			Après insuline : id. Après facteurs lipotropes : id.	
					0	4	75	Forte.	Absence de stéatose : très nombreux noyaux vacuolaires.	Diabète protido-glucidique. Diabète surrénal.
50		76	12		++	5		Forte.	Discrete stéatose parcellaire ; zone intermédiaire ; qqs noyaux vacuolaires.	Diabète lipido-glucidique. Diabète hypophysaire
					0	4		Homogène	Noyaux vacuolaires. Pas de stéatose.	

CHAPITRE II

EXPLORATION DE LA FONCTION SANGUINE

On sait que le mécanisme de la coagulation sanguine correspond schématiquement aux opérations suivantes :

Thromboplastine + calcium ionisé + prothrombine $\longrightarrow$ thrombine ;

Thrombine + fibrinogène $\longrightarrow$ fibrine.

Le calcium ionisé ne manque jamais dans le sang circulant. La thromboplastine est une substance qui ne semble pas exister à l'état libre dans le sang ; elle provient pour une petite part des plaquettes du sang, et pour une grande part des cellules des tissus ; largement distribuée dans les divers organes et tissus, elle est surtout abondante dans le cerveau, le poumon et le thymus. Le rôle du foie est négligeable dans l'ionisation du calcium et la synthèse de la thromboplastine ; mais il devient très important dans la synthèse de la prothrombine et du fibrinogène.

I. — RÔLE DU FOIE DANS LA COAGULATION NOTIONS GÉNÉRALES

La prothrombine est une protéine plasmatique du groupe des euglobulines. Le fractionnement des protéines du sérum permet de l'isoler des autres albumines notamment du fibrinogène. Il est prouvé à l'heure actuelle qu'elle prend naissance dans le foie à partir de la vitamine K. L'hépatectomie partielle (WARNER), l'hépatectomie totale (WARREN et ROADS) chez le chien, les toxiques hépatiques, chloroforme, phosphore, etc ... (SMITH, WARNER, et BRINKHOUS), en lésant de façon massive le parenchyme hépatique, provoquent une chute constante et précoce de la prothrombine dans le sang. De ces expériences initiales capitales et de multiples recherches ultérieures, il résulte que le *foie joue un rôle essentiel et même exclusif dans la formation de la prothrombine.*

Toutefois ce rôle ne peut être bien apprécié que si on le rapproche des notions acquises sur le cycle de la vitamine K dans l'organisme : il faut admettre que la vitamine K est indispensable au foie pour réaliser la synthèse de la prothrombine, mais on ignore le mécanisme de son

intervention dans cette synthèse : ce qui est certain, c'est d'abord que le foie, même normal, en l'absence de vitamine K, ne peut synthétiser la prothrombine, ensuite que le foie lésé ne peut former la prothrombine même en présence de vitamine K. Le seul moyen qui permette pratiquement de distinguer les deux variétés d'hypo-prothrombinémie, par absence de vitamine K ou par insuffisance hépatique, est la différence des réponses à l'épreuve de saturation par la vitamine K (Epreuve de Koller). Dans le premier cas, très vite la prothrombine remonte à des taux normaux ; dans la deuxième éventualité au contraire, la réponse à la vitamine K est imparfaite, lente, quelquefois nulle. En fait, il est actuellement démontré qu'on observe la chute de la prothrombine seulement dans les affections où l'insuffisance hépatique est manifeste, soit cliniquement, soit histologiquement (POPPER et FRANKLIN, CAZAL et IZARN). *Les cellules parenchymateuses jouent dans cette synthèse un rôle de premier plan, alors que le mésenchyme et les cellules de Kupffer n'interviennent que de façon très accessoire.* L'appréciation de la prothrombinémie est donc un test de grande valeur pronostique puisque, lorsqu'il y a hypoprothrombinémie, l'insuffisance hépatique est manifeste ; c'est, à notre sens, un test électif de défaillance parenchymateuse du foie.

Le fibrinogène est une globuline présente dans le sérum à raison de trois à cinq grammes par litre ; sa transformation en fibrine sous l'action de la thrombine est très rapide, et correspond certainement à une dénaturation. Si l'unanimité n'est pas encore faite sur son origine, il est très probable que le foie n'en fabrique que par les cellules de Kupffer et que la synthèse du fibrinogène dans l'organisme dépend en définitive de tout le système réticulo-histiocytaire (KISCH, FALUDI, CAMPELLONE). Par le dosage du fibrinogène, on explore donc beaucoup plus le système réticulo-histiocytaire lui-même que la glande hépatique.

II. — DOSAGES. PRÉCISIONS TECHNIQUES

Chez les diabétiques, en raison de la quasi-constante négativité des méthodes grossières d'exploration clinique de la crase sanguine (temps de saignement, temps de coagulation, signe du lacet), il est logique de s'adresser à des moyens plus précis et d'explorer par l'étude de la coagulation le fonctionnement hépatique. Nous avons donc étudié les deux facteurs hépatiques de la coagulation : la prothrombine, le fibrinogène.

La prothrombine a été dosée par notre ami P. IZARN au centre régional de transfusion sanguine. La technique utilisée est celle de Quick ; elle repose sur le principe suivant : le temps de coagulation d'un plasma oxalaté, dont la teneur en fibrinogène est normale, en présence d'un excès de calcium ionisé et de thromboplastine (fraichement préparée à l'aide de cerveaux humains) ne dépend plus que d'une seule variable, la prothrombine ; dans ces conditions, le temps de coagulation dit « temps de Quick » est très bref (12 à 15 sec.). On a établi une relation entre le temps de Quick et le taux de prothrombine en pourcentage par rapport à la

normale (taux normal 100 %). La méthode de Quick est très sensible pour déceler les hypoprothrombinémies au-dessous de 40 % de la normale ; elle l'est très peu lorsque la prothrombine est modérément abaissée. Aussi seuls n'ont de valeur que les abaissements importants de la prothrombine, inférieurs à 40 % de la normale.

Les techniques de dosages du **fibrinogène** sont très nombreuses ; la méthode pondérale a été utilisée (Technique de FORSTER et WIPPLE modifiée par SASSIER).

III. — FONCTION SANGUINE CHEZ LES DIABÉTIQUES

GROTT publiait, voilà peu de temps, l'action de l'hyperglycémie provoquée sur la fonction sanguine : dans la presque totalité des cas, on observe un raccourcissement considérable du temps de saignement pendant la première heure et dans un tout petit nombre de cas, un allongement. A cette constatation de pathologie humaine, il convient d'opposer l'effet de l'alloxanisation expérimentale sur la coagulation sanguine : STEFANINI, chez 10 lapins, trouve assez fréquemment une hypocoagulabilité.

Que se passe-t-il dans le diabète de l'homme ? On peut dire que s'il existe des anomalies de la fonction sanguine, elles ne sont pas très importantes, puisque les observations de syndrome hémorragique au cours du diabète sont tout à fait exceptionnelles. Les seules études systématiques de la coagulation chez les diabétiques sont toutes contenues dans les publications de HECHT et de GIANNICO et MARRAZZA. Ces derniers ont mesuré le taux de prothrombine et le fibrinogène chez 70 diabétiques : chez 60 malades il y avait hyperprothrombinémie de plus de 17 % ; chez 30, hyperfibrinémie ; dans tous les autres cas on assistait à de faibles variations des taux normaux mais dans des limites physiologiques. Les auteurs interprètent cette hypercoagulabilité comme symptomatique de troubles vasculaires, tandis que, chez les jeunes, comme directement liée à la maladie elle-même.

Chez les malades que nous avons étudiés, les dosages de fibrinogène, les temps de Howell et de Quick, le taux de prothrombine, ont toujours été normaux. Ainsi la prothrombinémie au cours de vingt-cinq dosages effectués dans n'importe quel type de diabète a oscillé de 75 à 110 % du taux normal ; une seule fois nous avons enregistré un taux de 40 % (observation N° 15) ; nous verrons qu'il existait, dans ce cas, de multiples raisons pour justifier un taux anormalement bas.

L'étude de la fonction sanguine chez les diabétiques permet d'affirmer qu'il n'existe, dans aucun cas, d'altérations fonctionnelles graves de la cellule hépatique. La cellule hépatique subit, sans dommages, toutes les perturbations métaboliques que lui impose le diabète, sans que soient modifiées ses grandes fonctions vitales au premier rang desquelles se place la fonction sanguine.

BIBLIOGRAPHIE

1. — CAMPELLONE. La formazione del fibrinogeno e della thrombina del sangue. Une fusione secretoria de tissu reticulo-endothelloide. *Archivio di fisiologica* 32. 92. 1934.
2. — CAZAL P. et IZARN P. Relations entre la prothrombinémie et les altérations histologiques hépatiques étudiées par ponction-biopsie. *Sem. Hop. Paris*. N° 94. 3935-3940. 22 décembre 1949.
3. — FALUDI. Origine du fibrinogène dans le système réticulo-endothélial. *Biochem Zeitung* 184. 245. 1927.
4. — GIANNICO O. et MARRAZZA P. La protrombina e il fibrinogeno emati nel diabete mellito. *Il Policlinico* 55/19. 573-577. 1948.
5. — GROTT J. V. Coagulation du sang et glucose. *Schweiz. med. Wochench.* 2 Janvier 1947.
6. — GROTT J. V. Examens en série du temps de saignement après ingestion de glucose. *Ibid.* N° 4. 79. 182. 29 janvier 1949.
7. — HECHT E. Studies on blood clotting. Blood clotting and the pancreas. *Acta. med. Scand.* 129/4. 311-320. 1947.
8. — IZARN P. Avitaminose K et hypoprothrombinémie. *Les fiches de pratique médicale*. Octobre 1949. 8 pages.
9. — KISCH. Recherches sur le comportement du fibinogène dans les états pathologiques. *Klin. Wochenschr.* 31. 2. 1452. 1923.
10. — POPPER H., FRANKLIN M., STEIGMANN F., KOZOLL D. Relations entre les altérations structurelles et fonctionnelles du foie. *J. Lab. and clin. med.* 318-320. Mars 1947.
11. — ROMEO F. La prothrombinémie comme indice du fonctionnement hépatique. *Minerva Médica*. 9. 223-226. 24 février 1949.
12. — SMITH, WARNER et BRINKHOUS. Prothrombin deficiency and bleeding tendency in liver injury. *J. exper. Med.* 66. 808. 1937.
13. — STEFANINI. Influence of alloxan diabetes on coagulability of the blood. *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.* 69/2. 309-311. 1948.

CHAPITRE III

EXPLORATION DE LA FONCTION D'ARRÊT ET D'ÉLIMINATION DU FOIE. FONCTION CHROMAGOGUE

L'emploi des substances colorées interroge une des fonctions les plus importantes du foie, la fonction d'élimination. Elle entre en jeu, pour les constituants normaux de la bile, mais aussi pour les substances étrangères à l'organisme, toxiques ou non (phosphore, arsenic, germes et toxines bactériennes, etc ...). On comprend donc l'intérêt qu'il y a, à explorer cette fonction. En plus de leur inocuité, les substances colorantes se prêtent à cette étude grâce à leur pouvoir chromatogène.

I — ROLE DU FOIE DANS LA FONCTION CHROMAGOGUE RAPPEL PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Le colorant injecté par voie veineuse arrive au foie par les capillaires hépatiques ; il doit donc pour passer dans les voies biliaires traverser deux barrières : la première histiocytaire (cellules de KUPFFER), l'autre épithéliale (cellules hépatiques). Les expériences faites aussi bien avec le rose bengale (FIESSINGER, OLIVIER et CASTERAN — DIERYCK), qu'avec la bromo-sulfonephthaleine (KLEIN et LEVINSON) ont permis de constater une rétention légère mais indiscutable après splénectomie et une rétention considérable après blocage du système réticulo-endothélial par l'encre de chine. Le colorant est donc éliminé du sang par les cellules de Kupffer et les cellules endothéliales de la rate ; ces faits ont été confirmés par MILLS et DRAGSTEDT, CANTAROW et WIRTS. « *La fonction chromagoue est bien l'œuvre d'un complexe : le couple endothélial spléno-*

hépatique d'abord qui fixe le colorant (chromopexie), la cellule hépatique ensuite qui élimine (fonction chromagogue) ».

L'abaissement du taux sanguin, extrêmement rapide mais régulier pendant les quinze premières minutes, est dû à la saturation des divers éléments du système réticulo-histiocytaire (MASON, HAWLEY et SMITH), à une diffusion partielle dans les tissus périphériques, et à une absorption par les protéines plasmatiques (ROBINSON) ; l'élimination du colorant par la bile se produit après un temps perdu de quinze minutes et se prolonge pendant au moins deux heures et parfois même cinq à six heures, alors qu'il n'y a plus, depuis longtemps, traces de colorant circulant dans le sang (Mac DONALD) : c'est la preuve certaine que la presque totalité du colorant est venue se fixer peu après l'injection dans les cellules de Kupffer en suivant un circuit plus ou moins direct. Le mode d'élimination des colorants se conçoit par la succession des fixations suivantes : sang, protides, tissu périphérique, système réticulo-histiocytaire et cellules de Kupffer, cellules hépatiques, bile ; *les cellules de Kupffer représentent donc pour l'arrêt et la fixation des corps étrangers au foie, l'élément premier, le support de la fonction chromagogue* ; on peut déduire l'état fonctionnel des cellules de Kupffer quand on connaît le fonctionnement des cellules hépatiques par l'étude de la prothrombine par exemple.

II. — MÉTHODE D'EXPLORATION. PRÉCISIONS TECHNIQUES

Les substances proposées sont très nombreuses : en 1898, CHAUFFARD et CASTAIGNE préconisent le bleu de méthylène dont l'élimination par l'urine dépend en partie du fonctionnement hépatique. En 1922, en Allemagne, LEPHENE utilise l'indigo-carmin à élimination très lente. En 1924, TADA et NAKASHIMA, au Japon, emploient l'azorubine S. Les substances colorantes actuellement utilisées sont très nombreuses : un dérivé de la fluoresceïne, le rose bengale, deux dérivés de la phénolphthaléine, la phénol-phtaléinetétrachlore et surtout la bromesulfonephthaléine.

Le rose bengale, proposé dès 1923 par DELPRAT de San-Francisco a été surtout étudié en France tant du point de vue expérimental que du point de vue clinique par FIESSINGER et ses élèves. Leurs travaux d'un très grand intérêt sont d'une importance doctrinale considérable : ils sont à la base même des grandes lois de diffusion, de sélection et de concentration qui régissent tout le mécanisme de l'élimination hépatique. Les données biochimiques les plus modernes n'ont pas apporté, pour l'instant du moins, d'éléments plus objectifs et plus précis que ceux de l'école française de FIESSINGER : aussi l'épreuve au rose bengale est-elle passée dans la pratique et est-elle communément employée dans de nombreux pays. Le rose bengale est une excellente épreuve d'exploration hépa-

tique, il présente cependant un ennui, la fréquence de l'hémolyse par action photosensibilisatrice. En réalité l'hémolyse est assez rare ; nous ne l'avons observée chez aucun des diabétiques ainsi explorés ; nous avons utilisé la technique de FIESSINGER-WALTER, modifiée par SERRE et CAZAL : injection de 2 mgs par kg, dosage colorimétrique 2 m. et 30 m. après l'injection, appréciation enfin du rapport valeur 2/valeur 1 ou « *index rose bengale* » qui normalement doit toujours être au-dessous de 20 %.

La phénolphthaléinetétrachlore, après avoir fait l'objet de travaux considérables (FLEIG, MONTPELLIER, ABEL et ROWNTREE), est aujourd'hui abandonnée, en raison des accidents graves qu'elle a provoqués.

L'épreuve à la bromesulfonephthaléine, due à ROSENTHAL et WHITE, occupe aux Etats-Unis une place de premier plan parmi les colorants utilisés dans l'étude de la fonction chromagogue. Peut-être, si on en croit CAROLI, ALLIOT, et RICHARD, cette épreuve est-elle supérieure à celle du rose bengale : simplicité, interprétation clinique très aisée, élimination spécifique et rapide par le foie, circulation sanguine sous forme soluble, absence de toxicité à la dose habituelle etc... Chez nos malades nous n'avons utilisé que l'épreuve du rose bengale.

III. — FONCTION CHROMAGOGUE CHEZ LES DIABÉTIQUES

Elle a fait l'objet de peu de travaux (MEYER LAWRENCE de Philadelphie) : Cet auteur a utilisé, chez cent diabétiques non choisis, le test de la bromesulfonephthaléine selon la technique de ROSENTHAL et WITHE modifiée par O'LEARY, GREENE et ROWNTREE (injection intra-veineuse de 5 mgs par kgs, prélèvement après 15, 30, 60 min ; à l'état normal, la rétention maxima est de 9 % environ). 48 diabétiques ont une épreuve normale ; 13 ont une rétention très légère de la bromesulfonephthaléine ; 39 enfin ont une rétention forte nettement pathologique. Mais il convient d'éliminer au moins 10 malades qui présentent ictère catarrhal, cirrhose, abcès du foie ou hépatonéphrite. En définitive :

Epreuve normale dans 33 % des cas,

Rétention légère dans 14 % des cas,

Rétention forte dans 33 % des cas.

Ces chiffres traduisent donc l'existence relativement fréquente d'une perturbation de la fonction chromagogue ; ils laissent supposer de profondes modifications du mésenchyme hépatique ; or, nous verrons ultérieurement que dans le diabète il est tout à fait exceptionnel de rencontrer des lésions histopathologiques extra-parenchymateuses.

Nous avons repris chez un certain nombre de diabétiques, l'étude de cette même fonction chromagogue, non pas systématiquement, mais d'une façon dirigée, c'est-à-dire après explorations hépatiques variées (tests sérologiques et ponction-biopsie en particulier). Nous avons ainsi exploré dix types différents de foies diabétiques (avec tests sérologiques positif ou négatif, avec ou sans lésions histologiques du foie, avec diabète bénin ou acidotique etc ...). Les résultats sont d'une très grande uniformité : *on peut dire que toujours le taux du rose bengale est resté inférieur à 20 %, c'est-à-dire dans les limites physiologiques.*

Quelles conclusions tirer de cette exploration ?

Elle est d'un intérêt certain car elle permet d'affirmer que dans la grande majorité des diabètes sucrés, sinon dans la totalité, *les cellules de Kupffer et le mésenchyme hépatique ont un fonctionnement normal.*

Cette constatation jointe à la conservation normale du taux de prothrombine, confirme donc, ce que l'examen clinique laissait suspecter, *l'absence, dans ses grandes lignes du moins, d'insuffisance fonctionnelle mésenchymateuse et parenchymateuse du foie chez le diabétique.* Ce n'est pas, parce que le foie du diabétique ne fonctionne pas comme le foie d'un sujet normal, — les tests sérologiques et la ponction-biopsie du foie en particulier vont nous le confirmer —, qu'il est insuffisant à sa tâche : les notions cliniques, l'étude de la coagulation, l'exploration de la fonction chromagogue sont des arguments suffisants, à notre sens, pour faire réviser le concept de l'« insuffisance hépatique du diabétique ».

Dans les chapitres suivants, nous tâcherons de préciser le sens et les modalités du « dysfonctionnement » hépatique dans différentes formes de diabète ; peut-être les renseignements que nous en tirerons nous permettront-ils d'ébaucher une conception physio-pathologique nouvelle du diabète sucré, c'est dans cet esprit que nous allons aborder les chapitres à venir.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ABEL J. J. et ROWNTREE L. G. On the pharmacological action of some phtaleins and their derivatives with especial reference to their behaviour as purgatives pharmacological Laboratory of the Johns Hopkins University. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 1. 231. 1909.
2. — ALLIOT M. Exploration fonctionnelle hépatique : le test de la bromsulfone-phthaléine et les tests de floculation. *Ann. Biol. Clin.* 6. 378. 1948.
3. — CANTAROW A. et WIRTS C. W. Studies on the excretion of bromsulfalein in the bile. *Am. J. Physiol.* 133. 234. 1941.
4. — CAROLI J., ALLIOT M. et RICHARD H. L'épreuve de la bromsulfo-nephtaléine. *Sem. Hop. Paris.* N° 24. 1. 110 - 1.122. 30 mars 1950.

5. — CHAUFFARD A. et CASTAIGNE J. Valeur sémiologique de l'épreuve par le bleu de méthylène chez les hépatiques. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris*. 15. 359. 1898.
6. — DELPRAT G. D. Studies of liver function. Rose Bengal elimination from the blood as influenced by liver injury. *Arch. Int. Med.* 32. 401. 1923.
7. — DIERYCK J. Recherches expérimentales sur les épreuves fonctionnelles du système réticulo-endothélial. L'épreuve au rouge Congo de Adler et Reimann. *Rev. Belge des Sc. Med.* 1. 685. 1929.
8. — FIESSINGER N., OLIVIER H., CASTERAN R. Le rôle de la rate et en particulier du couple endothélial spléno-hépatique dans la fonction chromagogue du foie. *Press. Med.* 73. 1.105. 1927.
9. — FLEIG M. C. Etude physiologique et thérapeutique de deux purgatifs synthétiques : la phénolphtaléine et le « sodophalyl ». *Arch. Internat. de Pharmacodyn. et de Thérap.* 18. 327. 1908.
10. — KLEIN R. I. et LEVINSON S. A. Removal of bromsulfalein from the blood stream by the reticulo-endothelial system. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 31. 179. 1933.
11. — LEPHENE. Ueber Leberfunktionsprüfungen. München, *Med. Wochenschr.* 1. 342. 1922.
12. — Mac DONALD D. Some observations on the disappearance of bromsulfalein dye from the blood. Its relation to liver function. *Canad. M. A. J.* 39. 556. 1938.
13. — MASON M. F., HAWLEY G., SMITH A. Application of the saturation principle to the estimation of fonctionnal hepatic mass in normal dogs. *Am. J. Physiol.* 152. 42. 1948.
11. — MILLS M. A., DRAGSTEDT C. A. Bromsulfalein dye retention test as a measure of functional activity of reticulo-endothelial system. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 34. 228. 1936.
15. — O'LEARY P. A., GREENE C. H. et ROWNTREE L. G. Diseases of the liver. The various types of syphilis of the liver with reference to tests of hepatic function. *Arch. Int. Med.* 44. 155. 1929.
16. — ROBINSON G. L. A study of liver function and plasma volume in chronic rheumatism by means of phenol-tetrabrom-phthalein sodium sulphonate. *Ann. Rheum. Dis.* 3. 207. 1943.
17. — ROSENBERG D. H. et SOSKIN S. The azorubin S test of liver function. An evaluation with a comparative study of the bromsulphalein and hippuric acid tests. *Ann. int. Med.* 13. 1644. 1939-40.
18. — ROSENTHAL S. M. et WHITE E. C. Clinical application of the bromsulphalein test for hepatic function. *J. A. M. A.* 84. 1.112. 1925.
19. — TADA Y. et NAKASHIMA K. A new dye for test of liver and biliary tract function. *J. A. M. A.* 83. 1.292. 1921.

CHAPITRE IV

EXPLORATION DE LA FONCTION BILIAIRE

L'étude de la fonction biliaire isolée peut, si elle est complète, donner de précieux renseignements : en effet plusieurs contrôles de la même fonction sont possibles par des dosages multiples dans des émonctoires différents.

I. — RAPPEL PHYSIO-PATHOLOGIQUE

L'étude du fonctionnement biliaire explore la fonction pigmentaire et la fonction saline. Souvent on lui adjoint l'étude du cholestérol ; mais il paraît plus logique de ne l'envisager qu'avec le métabolisme des lipides.

a) PIGMENTS BILIAIRES

Ce sont la bilirubine et l'urobiline ; toutes deux tirent leur origine de l'hémoglobine, après perte de la globine et du fer.

La bilirubine est sécrétée par le foie, et pour une part plus réduite par le système réticulo-histiocytaire. La bilirubine d'origine hépatique est une bilirubine « directe » absorbée par le sérum-albumine, tandis que la bilirubine extra-hépatique ou « indirecte » est combinée à la globine. La bilirubine directe par stagnation dans les tissus peut se transformer en bilirubine indirecte et inversement la bilirubine indirecte après passage par le foie se change en bilirubine directe. En circulation dans le sang, on trouve à l'état normal de la bilirubine indirecte en faible quantité ; dans la bile, de la bilirubine directe ; dans les urines, ni l'une ni l'autre.

L'urobiline se forme par hydratation de la bilirubine dans l'intestin, le rein, ou le système réticulo-histiocytaire. Normalement, elle est fixée et partiellement détruite ou éliminée par le foie ; mais au moindre fléchissement hépatique et souvent même sans fléchissement hépatique son

taux s'élève : un rien suffit à la faire apparaître dans les urines, le plus léger état fébrile par exemple, même sans aucun symptôme hépatique. Cette trop grande sensibilité lui ôte une partie de sa valeur comme test d'« insuffisance hépatique » ; toutefois elle traduit un trouble du métabolisme pigmentaire hépatique ou extra-hépatique. Les sels biliaires varient en général dans le même sens que les pigments biliaires.

b) LES SELS BILIAIRES

Ils sont constitués de deux éléments : un acide, l'acide cholalique qui se forme aux dépens de la cholestérine et de composés azotés divers, et de deux amino-acides, le glycocole et la taurine dérivée de la cystéine : acide et amino-acides se combinent pour donner le glycocholate et le taurocholate de soude. *Les sels biliaires sont formés presque uniquement par le foie*, ils sont éliminés par la bile et en grande partie réabsorbés par l'intestin (cycle entéro-hépatique). La cholémie saline normalement est inférieure à quatre mgs.

Si, à première vue, l'exploration des fonctions pigmentaire et saline paraît assez éloignée du dysfonctionnement glucidique, une étude plus objective permet de se rendre compte que les traits d'union ne manquent pas : dans le métabolisme des pigments biliaires par exemple, la bilirubine provient, par réduction, de la biliverdine ; cette réduction n'est possible que si le foie contient une quantité suffisante de glycogène. De même l'utilisation des isotopes a éclairé le problème de la chologénèse : jusqu'à ces dernières années, on estimait que le cholestérol et les acides biliaires appartenaient à deux métabolismes différents ; l'expérimentation à l'aide d'isotopes a établi que le cholestérol et certainement les stérols en général représentent les précurseurs des acides biliaires (BLOCH, BERG et RITTENBERG), autrement dit les acides biliaires sont les déchets des stérols. Par ce simple mécanisme on entrevoit toutes les interférences de ce phénomène dans la physiopathologie hormonale des stéroïdes dont nous avons signalé l'importance dans diverses formes de diabète.

II. -- DOSAGES. PRÉCISIONS TECHNIQUES

La recherche et le dosage des sels et des pigments biliaires dans les fèces et dans la bile recueillie par tubage duodéal n'ont d'intérêt que lorsqu'on soupçonne une obstruction des voies biliaires. Seule l'étude des sels et des pigments biliaires urinaires et sanguins ont une valeur comme exploration fonctionnelle du foie. Leurs taux sont en général proportionnels, aussi se contente-t-on souvent d'explorer l'une ou l'autre fonction pour avoir une idée approximative et presque toujours suffisante du fonctionnement biliaire. Lorsque les variations sont minimales on

choisit de préférence la bilirubinémie qui est presque toujours appréciable, tandis que la cholestémie même avec la réaction très sensible de GILBERT, CHARRONAT et COTTOT est très souvent négative chez le sujet normal.

Chez nos malades nous avons pratiqué une étude sommaire des urines et un dosage sanguin des pigments biliaires.

Dans les urines, les recherches de l'urobiline, des sels et des pigments biliaires ont été effectuées par les réactions classiques de OLIVERO, de HAY et de PETTENKOFFER et de GRINBERT. L'urobilinurie est un test de peu d'importance dans l'étude de l'insuffisance hépatique ; quant à la bilirubinurie elle n'est que le témoignage d'une hyperbilirubinémie ; c'est pourquoi en fait nous étudierons en détail surtout le sérum sanguin.

Dans le sérum, la recherche qualitative et quantitative des pigments biliaires présente quelques difficultés, notamment chez les diabétiques, en raison de la fréquence des perturbations du métabolisme pigmentaire : ce n'est pas là une révélation : en 1904 déjà, Von NOORDEN décrivait des diabètes avec teinte spéciale de la peau ; quelques années plus tard, UMBER constatait dans le sang des diabétiques un pigment jaune ocre différent de la bile. HIJMANS VAN DEN BERGH, MUELLER et BROCKMEYER, HEAD et JOHNSON confirment la constatation de UMBER et reconnaissent qu'il s'agit de carotène ; c'est par la précipitation palmaire et plantaire du carotène que s'explique la xanthochromie des diabétiques (MARCEL LABBE et MEAUX, SAINT-MARC).

Une étude systématique de la « xanthémie » et de la « xanthose » diabétique a été faite par BOCK ; d'autre part, HEAD et JOHNSON ont démontré que ces pigments sont en quantité exagérée, non pas du fait d'une alimentation spéciale, mais parce qu'ils ne sont pas détruits alors qu'ils devraient l'être.

C'est volontairement que nous avons insisté sur l'importance et la fréquence des troubles pigmentaires des diabétiques, car leur méconnaissance peut être à l'origine d'erreurs dans l'interprétation des dosages. En effet les méthodes directes (index icterus, indice biliaire plasmatique), basées seulement sur l'intensité de la coloration jaune du sérum, ne peuvent être utilisées chez les diabétiques sans risques d'erreur grossière. Aussi faut-il s'adresser à des réactions spécifiques : *la technique de Hijmans Van Den Bergh représente évidemment la méthode de choix* ; elle offre l'avantage de donner non seulement une réponse quantitative mais un renseignement d'ordre qualitatif ; c'est la technique utilisée chez tous nos diabétiques ; dans toutes les hyperbilirubinémies, la prépondérance bilirubinémique directe ou indirecte a été appréciée par la recherche au photomètre de la bilirubine indirecte. Rappelons que les chiffres supérieurs à 0,6 unités Van den Bergh, sont anormaux, que l'ictère devient perceptible à 1,6, que la cholestémie apparaît à un chiffre voisin de 4 unités ; l'unité Van den Bergh correspond à 5 mgs par l.

Les dosages chimiques rapportés ici et dans les chapitres suivants, ont été effectués, en presque totalité, au laboratoire de chimie biologique de la faculté de pharmacie dirigé par le professeur P. MONNIER.

Il nous a toujours reçu avec la plus grande bienveillance ; les dosages que nous lui avons demandé ont été effectués avec le plus grand soin. Nous tenons à lui exprimer ici notre vive reconnaissance.

III. — FONCTION BILIAIRE CHEZ LES DIABÉTIQUES RECHERCHES ANTÉRIEURES

Les résultats les plus contradictoires ont été publiés ; pour les uns, la *bilirubinémie serait normale* : BANG (5 cas), DIAMOND (14 cas). Pour d'autres la *bilirubinémie serait abaissée* : CACCURI (20 cas) attribue l'hypobilirubinémie à une formation insuffisante de bile. La majorité des auteurs qui ont exploré la fonction biliaire des diabétiques trouve assez souvent une *hyperbilirubinémie d'intensité variable* : HIJMAN VAN DEN BERGH et SNAPPER — BERNHEIM — SOTGIU — SLAVICH — PETREN (20 cas) — RABINOWITCH (3.000 cas) — WAUTHIER (13 cas) — BOWEN, VAUGHAN et KOENIG (93 cas) — MEYER (100 cas) — BENSIS et CODOUNIS (15 cas). RATHERY POLYDORIDES et de TRAVERSE ont repris complètement l'étude de la fonction biliaire chez 325 diabétiques :

Dans 53, 4 % la bilirubinémie est nettement augmentée,

Dans 28, 6 % la bilirubinémie est légèrement élevée,

Dans 5 % la bilirubinémie est inférieure à la normale,

Dans tous les autres cas, la bilirubinémie est normale.

La diversité des réponses ne manque pas de surprendre pour une exploration relativement simple ; aussi les conditions techniques doivent-elles toujours être précisées ; il est probable que certains résultats sont sujets à caution, faute de cette précaution élémentaire.

IV. — FONCTION BILIAIRE CHEZ LES DIABÉTIQUES. RECHERCHES PERSONNELLES

Les résultats obtenus chez nos quarante diabétiques (20 dosages) se rapprochent de ceux de RATHERY :

Dans 65 % des cas, hyperbilirubinémie supérieure à 10 mgs,

dans 15 % des cas, hyperbilirubinémie légère (entre 4 et 10 mgs),

dans tous les autres cas (20 %) la bilirubinémie était normale ou abaissée.

L'exploration urinaire ne permet qu'une appréciation grossière des troubles de la fonction biliaire : pigments et sels biliaires passent toujours

dans les urines lorsque la bilirubinémie est supérieure à 15 mgs ; il y a urobilinurie avec des hyperbilirubinémies plus légères, inférieures à 15 mgs.

Dans le groupe des bilirubinémies élevées, se trouvent des diabètes bénins et des diabètes graves ; des diabètes de jeune et des formes séniles ; des diabètes très récents et d'autres, vieux de plusieurs années ; des diabètes compliqués et des formes sans complications ; des diabètes traités, et des formes non traitées. *Les mêmes constatations peuvent être faites dans le groupe avec bilirubinémie normale.*

Il semble donc que ni l'âge, ni l'ancienneté, ni la gravité du diabète, ni le traitement insulinique n'influencent directement la fonction biliaire. Les anomalies sont donc inhérentes à certains types de diabète, et de plus sont presque toujours associées comme nous le verrons à d'autres symptômes humoraux de dysfonctionnement hépatique. Il n'est pas exceptionnel de voir certains malades garder pendant de longues années, une hyperbilirubinémie sans jamais présenter d'ictère ou de signes cliniques « d'insuffisance hépatique » vraie.

Il faut toutefois signaler que les réserves alcalines basses et les comas diabétiques, comme RATHERY, POLYDORIDES et DE TRAVERSE l'avaient noté, sont presque toujours accompagnés d'une bilirubinémie normale (Observation N° 15). Après traitement de l'acidose, il n'est pas exceptionnel de voir la bilirubine reprendre son taux antérieur : tout se passe comme si l'acidose réalisait une fixation tissulaire des pigments ou encore empêchait l'absorption intestinale des sels et pigments biliaires ; la rupture du cycle entéro-hépatique entraînerait alors une chute brutale de la teneur du plasma en pigments.

En ne tenant compte que des troubles de la fonction biliaire, et en particulier de la bilirubinémie, mesurée en dehors des poussées d'acidose, deux types de diabètes peuvent être isolés :

— **Un diabète avec hyperbilirubinémie forte ou modérée** : il présente en même temps un ou plusieurs autres tests hépatiques anormaux comme nous le verrons.

— **Un diabète avec bilirubinémie normale**, ici les autres tests sont eux aussi normaux.

La fonction biliaire a donc une réelle valeur d'indication, car elle est presque toujours symptomatique de troubles hépatiques humoraux plus importants. Il est peu probable qu'elle donne une orientation plus précise car elle est anormale aussi bien lorsque les modifications portent sur les lipides, que sur les protides, que sur les tests sérologiques. Après avoir éliminé tous les facteurs extra-hépatiques possibles, il nous apparaît que la naissance ou l'évolution de l'hyperbilirubinémie chez les diabétiques a des causes très complexes mais qu'elle n'est nullement l'indice d'une défaillance prochaine du foie. Beaucoup plus vraisemblablement hyperbilirubinémie et diabète sont deux conséquences, parmi beaucoup d'autres, d'un stimulus diabétogène.

BIBLIOGRAPHIE

1. — AKERREN J. Differential diagnosis of glycosurias. *Upsala Lakerej Forh.* 34. 1. juin 1928.
2. — BENSIS W., CODOUNIS A. et POLYDORIDES J. L'insuffisance hépatique déterminée par la cholemimétrie. *Congrès intern. de l'insuffisance hépat.* Tome II. 208. Vichy 1937.
3. — BERNHEIM R. The icterus index *J. A. M. A.* 291. 26 janvier 1924.
4. — BERNHEIM R. The significance of variation of bilirubinémie. *Arch. of path. and hab. med.* 747. Mai 1925.
5. — BLOCH K., BERG B. N. et RITTENBERG G. The biological conversion of cholesterol to cholic acid. *J. Biol. chem.* 149. 511-517. 1943.
6. — BOCK K. A. Le métabolisme de la cholestérine à jeûn. *Deut. med. Wochen.* 12. 466-468. 19 mars 1937.
7. — BOWEN B. D., VAUGHAN S. L. et KOENIG E. C. The relation of liver and gall bladder disease to diabetes with a report of liver function tests and cholecystography in a group of cases of diabetes and alimentary glycosuria. *Bull. Buffalo Gen. Hosp.* 6. 41-48. Décembre 1928.
8. — CACCURI S. Il ricambio emoglobinico nel diabete mellito. *Hématologica* 18. 651-72. 1937.
9. — DELGADO FEBRES E. La bilirubinémie. *Anales de la Facultad de medicina.* Lima 32/1. 29-95. 1949.
10. — DIAMOND J. S. The value of routine estimations of blood bilirubin. *Am. J. Med. Sc.* 176. 321-331. 1928.
11. — KLEIN W. et KURENT. Diabète et bilirubine. *Klin.* 107. 476. 1928.
12. — VON NOORDEN C. et ISAAC S. Die Zucker Krankheit und ihre Behandlung. Berlin Julius Springer. 1927.
13. — PRADO TAGLE E. et VELASCO URZVA. Contribution à l'étude des insuffisances hépatiques. *Congrès internat. de l'insuffis.. Hépat.* Tome II. 228-243. Vichy 1937.
14. — RABINOWITCH I. M. The van den Bergh reaction in diabetes mellitus. *Brit. J. Exper. Path.* 7. 155. 1926.
15. — RATHERY F., POLYDORIDES J. et De TRAVERSE P. M. L'urobilirurie chez les diabétiques. *Congrès de la diurèse* 512-516. Vittel Mai 1939.
16. — RATHERY F., POLYDORIDES J. et De TRAVERSE P. M. L'ictère latent et la fonction biliaire chez les diabétiques. *Paris Med.* 33-39. 1^{er} juillet 1939.
17. — SLAVICH E. La bilirubinemia in rapporto alla funzionalita epatica nel diabete pancreatico ; la bilirubinemia nel normale e nel diabetico a digiuno e dopo carico di glucosio. *Arch. per le Scienze mediche.* 61. 255-280. 1936.
18. — TAYEAU F. Biochimie des acides biliaires. Chap. X. 251-308. In *exposés annuel de Biochimie méd.* 10^e série. Masson et C^o.
19. — WAUTHIER R. Les variations de la bilirubinémie évaluée par une méthode colorimétrique. Thèse Paris. 1927. 96 p.

CHAPITRE V

EXPLORATION DU FOIE DANS LE MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Après leur absorption intestinale, les lipides alimentaires peuvent gagner deux voies : une partie emprunte la voie portale et parvient directement au foie ; l'autre (60 % environ), s'écoule par la voie lymphatique, et atteint, par les poumons, la circulation générale. A partir du moment où ils sont parvenus dans le système circulatoire, les lipides sont soumis à un métabolisme endogène mal précisé mais dont la connaissance se perfectionne tous les jours grâce aux données chimiques les plus récentes, et grâce à l'emploi des isotopes, deutérium pour les acides gras, phosphore radio-actif pour les phospholipides.

I. — ROLE DU FOIE DANS LE MÉTABOLISME LIPIDIQUE. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Le foie frais normal contient seulement 3 % de lipides ; il joue cependant dans leur métabolisme un rôle prépondérant.

a) FONCTION D'ARRÊT.

Le foie arrête et stocke la majorité des lipides alimentaires absorbés. *L'épreuve d'hyperlipémie provoquée*, proposée par MAURIAC, SERVANTIE et BARON, explorerait cette fonction à l'aide d'une technique assez simple, basée sur des dosages répétés toutes les demi-heures après ingestion de 100 cc d'huile d'olive : dans certaines insuffisances fonctionnelles du foie, la lipémie basale est abaissée et la flèche d'hyperlipémie nulle ou presque nulle.

b) FONCTIONS D'ANABOLISME LIPIDIQUE.

Le foie est le lieu le plus important peut être même le seul lieu de formation des *phospholipides*. Les phospholipides sont des constituants cellulaires essentiels de la plupart des tissus et en particulier du système nerveux ; ils sont contenus en abondance dans les organes soumis à un travail intensif ; ils représentent enfin la forme de transport des lipides dans l'organisme, ce qui explique leur taux élevé dans le plasma (1 gr 70). Chez l'animal normal, 73 % des lipides du foie sont englobés dans les phospholipides. Le transit hépatique des lipides est activé par un certain nombre de composés appelés facteurs lipotropes (choline, méthionine, bétaïne, inositol). Leur mécanisme d'action a été élucidé en partie avec les isotopes du phosphore et de l'azote : tous agissent en favorisant la synthèse des phospholipides, favorisant ainsi leur mobilisation et leur transport vers les tissus périphériques.

Après les phospholipides, le *cholestérol estérifié* représente la forme de transport la plus importante des acides gras dans l'organisme. L'estérification du cholestérol se fait essentiellement dans le foie, sous l'influence d'une estérase particulière, la cholestérase ; dans les tissus, l'ester est dissocié et le cholestérol libéré est disponible pour de nouvelles estérifications.

On comprend donc l'intérêt en clinique du dosage des phospholipides et du rapport cholestérol estérifié-cholestérol total ; leurs altérations témoignent d'un trouble de la fonction lipidique du foie, ou encore d'un hypométabolisme périphérique. Ce dernier facteur est trop souvent négligé dans l'interprétation des chiffres obtenus dans le sang.

Plus récemment, on a pensé que le dosage de la *cholestérase sanguine* donnerait une idée plus exacte du fonctionnement hépatique.

La transformation des glucides et des protides en lipides se produit enfin dans le foie. L'utilisation des isotopes a permis de l'établir d'une manière formelle (WAEELSCH, SPERRY et STOYANOFF — MASORO, CHAIKOFF et DAUBEN) ; l'acide pyruvique et les carbones en C 3 sont les intermédiaires.

c) FONCTION DE CATABOLISME LIPIDIQUE.

L'organisme utilise une partie des lipides en les dégradant pour ses besoins énergétiques. Cette dégradation peut s'opérer dans tous les tissus ; en fait la *glande hépatique est le centre le plus important de catabolisme lipidique*. De plus, elle est seule capable de réaliser les premières étapes de la dégradation jusqu'aux *corps cétoniques* ; si la cétogénèse hépatique est seule démontrée in vivo, par contre la cétyolyse se fait dans tous les tissus, le foie excepté. Une cétose ou une acidose traduit donc l'existence d'une hypercétogénèse hépatique ou d'une hypocétolyse périphérique. Enfin à partir des corps en C3, le foie peut faire la synthèse des glucides et des protides ; il joue donc un rôle essentiel dans toutes les conversions.

Le rôle du foie dans le métabolisme des lipides est donc considérable : les isotopes, les corps marqués, les études spectrophotométriques ont largement contribué à le faire connaître ; malgré cela, les moyens d'ex-

ploration dont nous disposons en clinique sont demeurés sommaires et souvent même très grossiers : *la seule méthode courante est le dosage des différents constituants lipidiques du sérum* (graisses, cholestérol total et estérifié, acides gras, savons, phospholipides). Encore est-il difficile de faire la part de la production hépatique et de l'utilisation périphérique dans les chiffres obtenus. Nous verrons combien l'étude directe du parenchyme hépatique prélevé par ponction-biopsie représente un procédé simple et plus sûr pour apprécier la part du foie dans un dysfonctionnement lipidique ; nous l'envisagerons ultérieurement : c'est la raison pour laquelle nous avons hypertrophié ce chapitre de physiologie hépatique sur les lipides.

II. — LIPIDES CHEZ LES DIABÉTIQUES — RECHERCHES ANTÉRIEURES

L'hyperlipémie des diabétiques est connue de longue date : les premiers physiologues avaient noté avec quelle rapidité le sang des chiens diabétiques devient lactescent. La même constatation n'a pas tardé à être faite chez l'homme. JOSLIN, dans son traité, fait une longue étude sur la lipémie des diabétiques ; c'est le travail le plus récent sur cette question.

Lipémie et cholestérolémie sont considérées par la plupart des auteurs comme proportionnelles à la « gravité du diabète » : dans les petits diabètes, lipides et cholestérol sont presque normaux ; à l'inverse dans les diabètes graves, l'hyperlipémie est importante et très souvent le sérum est lactescent ; ainsi les chiffres les plus élevés ont-ils été notés dans le coma diabétique : FRUGONI et MARCHETTE, 270 grs par l. ; KLEMPERER, 260 grs par l. ; JOSLIN, 199 grs par l. Ces chiffres sont exceptionnellement élevés, ils n'ont en général aucune valeur péjorative et il est assez banal de les voir baisser rapidement avec le traitement insulinique ; mais l'hyperlipémie n'est pas, il s'en faut, une règle absolue. Si par exemple, on prend les comas diabétiques de la statistique de JOSLIN et MARBLE (137 cas entre 1926 — 1939), on ne trouve que 17,6 % d'hypercholestérolémies élevées (dans les deux cas les plus élevés, 19,9 et 14,2 grs) ; dans 50 % des cas, le cholestérol est normal : ce serait une règle presque absolue pour MAN et PETERS.

L'action de l'insuline sur les lipides est, elle aussi, diversement interprétée : Pour RABINOWITCH, en quelques heures, les lipides redeviennent normaux, mais ils remontent très vite si le traitement insulinique est interrompu. NITZESCU partage la même opinion et il oppose l'efficacité remarquable de l'insuline sur l'hypercholestérolémie des diabétiques à son inefficacité dans l'hypercholestérolémie des non-diabétiques. Pour BRUGER et MOSENTHAL par contre, l'insuline est sans effet sur le taux du cholestérol. Malgré tout, on est étonné lorsqu'on parcourt diverses statistiques de voir le taux moyen actuel du cholestérol nettement inférieur à ce qu'il était avant l'ère insulinique : BLOOR et GRAY (1917), cholestérol

total moyen, 3 grs 85 ; GRAY (1924), 2 grs 90 ; HUNT et WHITE (1930), 2 grs 11. Il est probable que cette différence est due en grande partie à la thérapeutique insulinique bien menée et mieux adaptée.

Devant des avis aussi différents, il paraît utile de reprendre ici les conclusions de JOSLIN qui font loi en matière de diabète : *dans les diabètes bien équilibrés, la cholestérolémie est presque toujours normale et précisément le danger qui menace le diabétique mal réglé est de voir s'installer une hypercholestérolémie* et avec elle toutes les complications qui lui sont inhérentes : cataracte, sclérose vasculaire, rétinite, etc ... ; elle est plus fréquente chez la femme (sur 22 enfants hyperlipémiques, 17 filles). Pour JOSLIN, *l'hypercholestérolémie est l'indice d'une complication grave du diabète ou existant déjà ou imminente*. Enfin la chute du cholestérol est toujours plus lente à se produire que celle de la glycémie, *ce serait donc un excellent critère pour suivre le diabète*.

Si, dans leurs grandes lignes, les déductions de JOSLIN sont exactes, il paraît difficile de les ériger en règle absolue. Nous verrons, en étudiant les chiffres que nous avons obtenus, qu'on ne peut concevoir une évolution stéréotypée de la lipémie chez les diabétiques.

III. — DOSAGES. PRÉCISIONS TECHNIQUES

Le dosage des lipides circulants a été effectué chez la plupart des malades ; chez quelques uns, nous avons pu étudier les différents constituants lipidiques séparément. En fait, chez presque tous, nous avons dû nous contenter du dosage du cholestérol total et des lipides totaux.

Le cholestérol total est dosé par la classique méthode colorimétrique de GRIGAUT qui repose sur la réaction de LIEBERMANN.

Les lipides totaux sont dosés par la méthode pondérale, après extraction des matières protéiques par l'alcool et l'éther avec l'appareil de KUMAGAWA.

Il n'y a pas, chez les diabétiques, de cause d'erreur importante avec ces deux méthodes de dosage.

IV. — LIPIDÉMIE ET CHOLESTÉROLÉMIE CHEZ LES DIABÉTIQUES RECHERCHES PERSONNELLES

De nombreux dosages ont été effectués chez tous nos diabétiques ; ils ont souvent été répétés chez le même malade pour étudier les modifications des lipides avant traitement, en cours d'insulinothérapie et après stabilisation du diabète. Cette étude comparative est intéressante, car

elle laisse entrevoir des processus pathogéniques différents dans le diabète sucré. *Les chiffres de cholestérol total ou de lipides totaux et même de phospholipides, sont pratiquement toujours proportionnels.*

Dans le diabète sucré non traité ou insuffisamment traité par l'insuline, l'hyperlipidémie est de constatation très banale (68 % des cas). L'hyperlipidémie est presque toujours de moyenne importance entre 10 et 16 grs (60 % des cas d'hyperlipidémie) ; dans 25 % des cas, elle est légère entre 7 gr 5 et 10 grs ; dans 15 % des cas elle est très forte, supérieure à 20-25 grs. 32 % des malades ont cependant une lipidémie normale avant tout traitement.

Dans le diabète sucré équilibré, c'est-à-dire avec une glycémie voisine de la normale, ce qui nécessite presque toujours l'emploi d'insuline, *les proportions sont presque inversées* : 63 % de diabétiques ont une lipidémie normale ; 37 %, une hyperlipidémie parfois très importante (50 à 80 grs), plus souvent moyenne (entre 10 et 16 grs).

Ainsi donc, à partir de la lipidémie, on peut isoler trois grands types de diabète :

Premier groupe : diabète avec lipidémie normale, que le diabète soit ou non équilibré (32 %). Les complications vasculaires contrairement à ce qu'on pourrait imaginer sont très fréquentes dans ce groupe.

Deuxième groupe : diabète avec hyperlipidémie réductible par l'insulinothérapie bien menée (31 %). Dans l'observation 14 par exemple, le taux des lipides est passé de 67 grs à 7 grs en quelques jours avec des doses massives d'insuline. Dans certains diabètes bénins, le régime seul ne suffit pas ; il fait souvent disparaître la glycosurie, mais ne réduit pas l'hyperglycémie et encore moins l'hyperlipidémie ; par contre, quelques unités d'insuline journalière seulement, ramènent très rapidement glycémie et lipidémie à la normale. Cette constatation est intéressante : il est nécessaire de surveiller les lipides chez tout diabétique et d'instituer un traitement insulinique devant toute hyperlipémie tenace ; ainsi préviendra-t-on parfois diverses complications du diabète sucré.

Troisième groupe : diabète avec hyperlipidémie insulino-résistante et très souvent aussi lipotroporésistante (37 %). L'insulinothérapie même bien menée ne réduit pas le chiffre des lipides ou le réduit de façon insignifiante ; il en est de même des facteurs lipotropes. La lipidémie est en général assez élevée presque toujours entre 10 et 15 grs, quelquefois même supérieure (88 grs dans l'observation N° 16). Il est fréquent de rencontrer ici des symptômes de dysfonctionnement endocrinien : obésité, rétinite, hypertrichose, diverses incidences de la vie génitale, etc ... et des complications vasculaires et nerveuses.

Ainsi donc l'étude des lipides est d'un réel intérêt dans le diabète sucré : il existe une *hyperlipémie insulino-prive très sensible à l'insuline* (2^e groupe), elle est très comparable à celle du diabète pancréatique, on serait presque tenté d'assigner à ce groupe une *origine pancréatique*.

En second lieu, il y a une *hyperlipémie résistant intégralement ou presque à l'insuline* (3^e groupe). Elle est comparable à celle du *diabète hypophysaire* ; il est probable que le trouble lipidique est concomitant du trouble glucidique ; l'insuline agit sur le syndrome humoral du diabète, elle ne peut rien ou presque rien sur les anomalies lipidiques : c'est certainement un diabète avec *trouble initial lipido-glucidique*.

Le troisième type enfin (premier groupe) *n'intéresse pas du tout les lipides* ; l'insuline ne fait pas défaut dans l'organisme, sans cela il y aurait hyperlipidémie. Il faut donc supposer l'existence d'un processus hyperglycémiant et par conséquent *contra-insulinique extra-pancréatique*.

La seule étude des lipides laisse entrevoir trois grands types de diabète :

- **Diabète insulino-prive.**
- **Diabète glucido-lipidique, insulino-prive ou non.**
- **Diabète enfin contra-insulinique.**

BIBLIOGRAPHIE

1. — BLOOR W. R. Fat assimilation. *J. Biol. chem.* 24. 447-460. 1916.
2. — CAHN Th. et HOUGET J. Mobilisation des lipides au cours d'états physiologiques et pathologiques variés. *Colloques internationaux. C. N. R. S.* P. 105-120. 5-12 janvier 1948.
3. — CANIVET J. Mise au point de physiologie. Métabolisme des lipides. *Sem. Hop. Paris.* 86. 3603-3610. 22 novembre 1949.
4. — CHABROL E., CHARONAT R. et BLANCHARD. Le diagnostic biologique des ictères pour la recherche sulpho-phospho-vanillique. *Presse med.* 15. 177. 13 février 1940.
5. — CHEVALLIER A. et BURG C. Les apports récents des méthodes physiques dans la connaissance du métabolisme normal et pathologique des lipides. *Ibid.* N° 1. 4-9. 2 janvier 1950.
6. — CLEMENT G. Sur les facteurs nerveux et hormonaux intervenant dans la mobilisation des graisses de réserve. *Colloques internationaux. C. N. R. S.* « Les lipides », P.95-104. 5-12 janvier 1948.
7. — FAUVERT D. Le cholestérol estérifié. Test d'insuffisance cellulaire du foie. *Revue du Foie.* 2. 2. 103. Mars-avril 1943.
8. — GRAY H. Lipoids in 100 diabetic bloods, with special regard to prognosis. *Am. J. med. sc.* 168. 33-46. 1924.
9. — HAUTEFEUILLE M. Forte lipémie chez un diabétique. *B. M. Soc. med. hop. Paris* 385. 6 mars 1931.

10. — JOSLIN E. P. et MARBLE A. The treatment of diabetes mellitus. Chapitre 4 P. 108-177. Lea et Febriger. Philadelphia 1947.
11. — LABBE M., BOULIN R. et NEPVEUX P. Coma diabétique et hyperlipémie. *B. M. Soc. med. Hop. Paris.* 382-388. 2 mars 1934.
12. — LABBE M. et TAMALET E. Action de l'insuline sur l'hypercholestérinémie diabétique. *Ibid.* 1554-1560. 14 mars 1924.
13. — MAURIAC P., SERVANTIE L. et BARON A. Diabète et lipémie ; importance du test de l'hyperlipémie provoquée. *Presse med.* 19. 185-187. 22 février 1941.
14. — NITZESCU I. I., POPSECU ÎNOTESTI C. et CADARIU I. L'insuline et la cholestérinémie dans le diabète expérimental. *C. R. Soc. Biol.* 90. 538. 1924.
15. — PETERS CH., HENDRICK A. B., KEETON R. W. et PAUL J. T. The effect of choline in the transport of fat. *J. A. M. A.* 124. 733. 1944.
16. — RIMBAUD L., MONNIER P., SERRE H. et LAZERGES P. Hyperlipémies diabétiques prédominance du cholestérol dans un cas, des phospholipides dans l'autre. *Soc. Sc. biol. et med. Montpellier* 1943.
17. — STADIE W. C. Fat metabolism in diabetes mellitus. *Ann. int. med.* 15/5. 783-798. Novembre 1941.
18. — VERZAR F. Fat absorption and transport. Influence of internal secretion on them. *Colloques interrnationaux C. N. R. S.* « Les lipides », P. 43-64. 5-12 janvier 1948.
19. -- WAELSCH H., SPERRY W. M. et STOYANOFF V. A. A study of the synthesis and deposition of lipids in brain and other tissues with denterium as an indicator *J. Biol. chem.* 135. 291-296. 1940.

CHAPITRE VI

EXPLORATION DU FOIE DANS LE MÉTABOLISME PROTÉIQUE

Le métabolisme protéique est extrêmement complexe ; il fait intervenir la plupart des parenchymes nobles ; le foie joue, dans ce métabolisme, un rôle prépondérant. Si nous ne connaissons pas encore toutes les incidences du relais hépatique, du moins connaissons-nous des repères qui donnent à l'exploration du foie dans le métabolisme protéique des bases relativement solides.

Après avoir rappelé les éléments physio-pathologiques du métabolisme protéique nous nous efforcerons d'en apprécier la valeur dans le diabète sucré.

I. — ROLE DU FOIE DANS LE MÉTABOLISME PROTÉIQUE — RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Très schématiquement on peut séparer plusieurs fonctions du foie dans le métabolisme protéique.

1^o FONCTION D'ARRÊT.

Le foie a d'abord un rôle d'arrêt ; c'est, en quelque sorte, une modalité de son pouvoir anti-toxique. *Il fixe les albumines au niveau de son parenchyme et les transforme ensuite* ; ce fait a été mis à profit pour la recherche de l'insuffisance protéopexique : l'épreuve de *l'hémoclasie digestive*, par absorption de 200 grammes de lait (WIDAL, ABRAMI et IANGOVESCO), la *polypeptidémie* en période de post-absorption digestive (index tyrosine de GOIFFON et SPAEY, indice de CRISTOL et PUECH, indice d'insuffisance de clivage de FIESSINGER, OLIVIER et HERBAIN), *l'épreuve d'hyperami-*

noacidémie provoquée par injection intra-veineuse d'acides aminés (Van Slyke), sont autant de façon de « tâter » la barrière hépatique : si elle est insuffisante, elle n'arrêtera pas les albumines mal désintégrées qui pénétreront alors dans la grande circulation et y déterminent les réactions biochimiques spéciales au choc hémoclasique ; le foie ne fixera pas davantage les polypeptides d'origine digestive ou les acides aminés injectés.

2^o FONCTION DE STOCKAGE.

Depuis quelques années, on tend à admettre qu'il existe dans l'organisme une réserve protéique plus ou moins labile, pouvant être mobilisée selon les besoins. Cette réserve siègerait électivement dans le foie (BOROOK et DUBNOFF), plus accessoirement dans les organes lymphoïdes, dans les muscles, les reins et le cœur. Cette fonction n'est pas explorée en clinique.

3^o FONCTION D'ANABOLISME PROTÉIQUE.

Le foie élabore la plus grande partie des protides plasmatiques, albumine, globuline, fibrinogène. Cependant si la synthèse des globulines et du fibrinogène paraît se faire pour une part dans le foie, pour une autre part, elle est extra-hépatique (formations lymphoïdes, glandes endocrines, système réticulo-histiocytaire). Par contre, il semble que l'albumine ou sérine soit exclusivement fabriquée par le foie. Cette fonction est très fréquemment explorée en clinique : *dosage de l'albumine*, des *globulines*, appréciation du *rapport sérine/globuline*, *étude différentielle des protéines* du sérum par les méthodes d'exploration moderne (précipitation fractionnée, ultra-centrifugation, électrophorèse), enfin *tests sérologiques* divers basés sur les modifications protéiques du sérum.

4^o FONCTION DE CATABOLISME PROTÉIQUE.

Les aminoacides subissent également au foie desaminations et transaminations, qui mènent à *l'ammoniaque* et *aux corps cétoniques*. Ces derniers, après transformation, seront brûlés dans les tissus. Quant à l'ammoniaque, après une série de réactions complexes, bien étudiées par KREBS et HENSELEIT, elle forme l'urée. Les dosages de l'ammoniaque, de l'urée, des acides aminés, etc ... ont été considérés pendant longtemps comme les meilleurs procédés d'exploration hépatique ; nombre de rapports et de coefficients ont été imaginés en combinant les taux sanguin et urinaire. La trop grande dépendance de l'alimentation, la découverte ultérieure de la fonction ammonioproductrice des reins et de la sécrétion-excrétion tubulaire, leur a enlevé tout fondement physiologique comme procédé d'exploration hépatique. A l'heure actuelle, ils sont, à juste titre, délaissés car il est très difficile de faire la part du foie, des reins, de tous les tissus et du facteur alimentaire dans les anomalies constatées.

5° FONCTIONS MÉTABOLIQUES PARTICULIÈRES.

A côté des quatre grandes fonctions précédentes, le foie intervient encore dans un grand nombre de métabolismes spéciaux, protidique ou acido-aminé.

— *la cystine* entre dans la constitution de la sérine, de la fibrine, et du glutathion, fabriqués par le foie ; lors de sa dégradation, elle est éliminée par l'urine sous forme de sulfates ; elle a un rôle stéatogène.

— *la méthionine* est un facteur lipotrope remarquable.

— Le foie intervient, avec le tissu réticulo-endothélial, dans le catabolisme de l'*hémoglobine* : de la désintégration hémoglobinique, il tire la bile et diverses porphyrines. Il joue encore un rôle important dans la désintégration des *imidazols* et de l'*histamine*.

Le rôle du foie dans le métabolisme des protides est donc considérable, quoique encore imparfaitement connu. Aussi les méthodes d'exploration proposées, que nous venons succinctement de rappeler, sont-elles innombrables mais bien entendu de valeur inégale. Parmi elles, il convient de choisir, de faire un tri et d'utiliser celles qui paraissent les plus spécifiques et en même temps les moins entachées de cause d'erreur. Chez nos malades, nous nous sommes arrêtés au dosage direct des protides circulants et à certains tests sérologiques (réaction de HANGER, réaction de Mac LAGAN).

II. — MÉTHODE D'EXPLORATION PRÉCISIONS TECHNIQUES

Le dosage des protides sanguins s'effectue de trois façons principales.

— *La méthode réfractométrique*, en se rapportant à la table de REISO, donne presque toujours une approximation suffisante, cependant le dosage est faussé par la variation des graisses du sang ; aussi, chez les diabétiques, cette méthode doit être rejetée quand il y a hyperlipémie.

— *La méthode densimétrique* est très simple et d'un grand intérêt pratique. La méthode de PHILLIP VAN SLYCKE est devenue le procédé le plus courant pour l'appréciation des protides totaux. Malheureusement, chez les diabétiques, elle ne peut pas être utilisée car les modifications de la glycémie et de la lipémie sont les principales causes d'erreur de cette technique.

Aussi est-il utile de recourir au *dosage gravidimétrique* après précipitation par l'alcool ; c'est un procédé techniquement délicat, mais incomparablement plus exact chez les diabétiques. La plupart de nos dosages ont été effectués de cette manière.

III. — PROTIDES CHEZ LES DIABÉTIQUES RECHERCHES ANTÉRIEURES

Il est curieux que les protides sanguins n'aient pas fait l'objet de travaux d'ensemble chez les diabétiques ; il est vrai que pendant longtemps le diabète a été interprété comme une maladie strictement glucidique et que depuis peu de temps seulement on pense que lipides et protides interviennent plus directement dans la pathogénie du diabète. NITZESCU et CÂNCIOVICI — WIDAL, ABRAMI, WEIL et LAUDAT — VYENO — MALKIN — BUTH et KEYS — LABBE et BOULIN ont publié quelques résultats peu convaincants sur les protéines sanguines des diabétiques et sur l'action de l'insuline. JOSLIN enfin, dans son traité, consacre à l'exploration des protides sanguins un très court paragraphe : il signale qu'il n'a trouvé de modifications que dans la glomérulo-sclérose intercapillaire, avec hypertension, œdème, azotémie et albuminurie ; il n'est pas rare, d'observer alors, dit-il, une inversion du quotient albumineux. A l'opposé, BASTENIE trouve dans sept cas sur dix explorés, une diminution du quotient albumineux. FERRET, dans sa thèse, rapporte bien les dosages pratiqués chez cent diabétiques, mais les chiffres sont discutables car tous les dosages ont été effectués par la méthode de Van Slycke.

IV. — PROTIDES CHEZ LES DIABÉTIQUES. RECHERCHES PERSONNELLES

Chez quarante diabétiques explorés, le dosage des protides circulants donne :

— **un taux de protides normal (60 à 90 grs)** dans la grande majorité des cas (76 %). Dans ce groupe, se classent des diabètes très variés : formes graves et bénignes, diabètes simples et acidotiques, diabètes de jeunes ou de gens âgés, diabètes anciens, diabètes compliqués ou non compliqués.

— **un taux de protides inférieur à la normale (inférieur à 60 grs)**, une seule fois (3 %), avec tendance à l'inversion du quotient albumineux chez un malade présentant une glomérulo-néphrite aiguë. L'existence d'un facteur extra-hépatique est donc ici comme chez le malade de JOSLIN à peu près certaine.

— **un taux de protides supérieur à la normale (supérieur à 90 grs)**, avec quotient albumineux normal ou très élevé dans 21 % des cas. A l'hyperprotidémie, est associée une hyperbilirubinémie de façon constante ; par contre la lipidémie est normale même avant insulinothérapie.

On trouve, dans ce groupe, des diabètes avec symptomatologie endocrinienne (syndrome de MAURIAC chez l'enfant, acromégalie, hirsutisme, obésité, etc ...), un diabète avec un syndrome de sclérose combinée de la moelle, des diabètes avec artérite ou légère hypertension.

L'hyperprotidémie, quand elle existe, est relativement stable ; on la retrouve à plusieurs jours d'intervalle. Enfin son taux n'est pas modifié par l'insulinothérapie, que le diabète soit sensible ou résistant à la thérapeutique.

En ne tenant compte que du facteur protidique deux types de diabète peuvent être isolés :

— **Diabètes avec protidémie normale** (les plus nombreux 74 %),

— **Diabètes avec hyperprotidémie insulino-résistante**, moins fréquents (22 %). Il est probable que le trouble protidique est contemporain du diabète ; ce groupe mérite donc l'épithète de *diabète protido-glucidique*, et correspond très souvent au *diabète contra-insulinique* décrit après étude du métabolisme des lipides.

L'exploration des protides que nous avons réalisée, quoique sommaire, suffit à montrer l'existence de troubles protidiques dans certaines formes de diabète. Il est bien évident que la séparation des protéines du plasma par électrophorèse donnerait des renseignements infiniment plus précis qu'un dosage quantitatif global des protides circulants. Aucun travail d'ensemble n'a encore été publié sur l'électrophorèse chez les diabétiques (ABRAMSON, MOYER, GORIN) ; on trouve seulement quelques cas rapportés par hasard, dans des travaux d'exploration systématique, tels les cas de LEWIS, SCHNEIDER, Mac CULLAGH et CLARK qui observent au cours des acidoses diabétiques une augmentation des β - globulines avec hypoalbuminémie, mais après traitement, le diagramme redevient normal.

Dans l'impossibilité de pratiquer des électrophoregrammes à nos malades, nous nous sommes adressés plus spécialement aux tests sérologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ABRAMSON H. Q., MOYER L. P., GORIN M. H. Electrophoresis of proteins. *Reinhold publishing corporation* 1942. 341 p.
2. — BUTT H. R. et KEYS A. L'effet des fortes doses d'insuline sur les protéines et la pression osmotique dans le sérum. *Arch. int. med.* 63-156. Janvier 1939.
3. — CLEMENT C. Etude expérimentale sur la relation des protéines du plasma sanguin et des troubles hépatiques. Kwok-Kew Cheng. *J. Of. pathology and bacteriology*. 1. 23-48. 1949.
4. — LABBE M. et BOULIN R. Modification des albumines du sang au cours du diabète sucré. *C. R. Soc. Biol.* 20 juin 1931.

5. — MALKIN. Über den einfluss einiger hormone auf den Osmotischem druch der blutproteine, *Klin. Woc.* 551. 22 mars 1930.
6. — MASSE L. et BISERTE G. Les applications cliniques de l'électrophorèse différentielle des protéines du sérum. *Sem. Hop. Paris.* 67, 2168-2177. 6 septembre 1948.
7. — NITZESCU I. I. et CANCEVICI D. L'insuline et l'équilibre protéinique du sérum sanguin. *C. R. Soc. Biol.* 110. 65. 1932.
8. — VILLA L. Studio sulle modificazioni della composizione proteica del siero provocate coll'insulina in rapporto col ricambio idrico (ricerche sperimentali). *Arch. di pat. e. clin. med.* 79-86. 1925.
9. — VYENO. L'action de l'insuline sur la teneur en albumine du sérum et les rapports métaboliques de l'insuline et de la thyroïde. *Folia Endoc. Japar* 65. 20 novembre 1928.
10. — WARTER J., MANDEL P., METAIS P. et TOUILLIER J. Protéïnémie chez les hépatiques. *Strasbourg Med.* II. 131-135. 15 avril 1949.
11. — WIDAL F., ABRAMI P., WEIL A. et LAUDAT. L'hydrémie au cours du diabète traité par l'insuline. Variations de l'indice réfractométrique du sérum. *Acad. Sc.* 23 juillet 1924.

CHAPITRE VII

EXPLORATION HÉPATIQUE PAR LES TESTS SÉROLOGIQUES

L'action flocculante très particulière qu'exercent divers réactifs sur le sérum sanguin est due à des modifications de ses différentes fractions protidiques. Aux techniques déjà anciennes de Takata-Ara, de Weltmann et de Gros, sont venus s'ajouter de nouveaux tests de flocculation : réaction de l'or colloïdal de Lange et Gray, test au cadmium de Wunderly, test au thymol de Mac Lagan (1944), test à la céphaline-Cholestérol de Hanger (1938), test à l'eau distillée (HEJDA — DREYFUS — VINCENT et GIRARD, 1948). Certains, tels la réaction de Hanger et la réaction de Mac Lagan, constituent soit par leur simplicité technique soit par leur sensibilité et leur fidélité, un intéressant progrès dans l'exploration du métabolisme protéique et du foie en particulier.

I. — SÉROLOGIE HÉPATIQUE — NOTIONS GÉNÉRALES

— La réaction de Takata-Ara utilise la propriété, que possèdent certains sérums dilués en proportion convenable, de flocculer en présence d'un réactif renfermant du sublimé corrosif. La réaction de flocculation se lit sur huit tubes de concentration différente. Le mécanisme de cette réaction doit être rapporté à une *hyposérinémie* ou à une *hyperglobulinémie* entraînant un abaissement du rapport sérine/globuline (WINDAUS et STARLINGER). En fait la réaction de Takata très souvent positive, pèche plutôt par un excès de sensibilité ; aussi lui préfère-t-on les réactions de Hanger et de Mac Lagan.

La réaction de Hanger ou céphaline-cholestérol-test est basée sur le principe suivant : une suspension colloïdale de céphaline et de cholestérol demeure stable en présence d'un sérum de sujet normal ; elle floccule au contraire au contact de certains sérums, en particulier chez les malades atteints d'affection hépatique. Le mécanisme de la réaction a fait l'objet de nombreuses études (KABAT, HANGER, MOORE, PIERSON, LANDOW). Les renseignements les plus intéressants ont été obtenus en comparant les fractions d'albumine et de γ - globuline dérivées par électrophorèse du sérum normal et celles dérivées de sérum donnant des tests positifs. La floculation est expliquée, semble-t-il, par l'absence d'une substance inhibitrice présente dans la fraction albumine du sérum normal ou par des particularités des γ - globulines (γ - globuline anormale ou hyperglobulinémie γ). *La réaction de Hanger explore donc la fraction albumine et la γ - globuline du sérum et avec elles non seulement le foie mais tout le fonctionnement protidique.*

— **La réaction de Mac Lagan ou Thymol-test** a pour principe le fait qu'une solution tampon saturée de thymol se trouble plus ou moins en présence de certains sérums. Le processus de la réaction serait différent de celui des autres réactions de floculation. La fraction albumine n'a aucune action sur l'intensité du thymol-test et la γ - globuline n'est pas un facteur prédominant contrairement aux vues initiales de Mac Lagan. RECAN, CHARGOFF et HANGER ont démontré la nécessité des lipides pour une réaction positive ; de fait, ils ont rapporté des tests positifs dans divers sérums lipémiques ; Mlle JOURDAIN a prouvé que les lipides seuls étaient incapables de rendre positive une réaction et qu'un constituant anormal du sérum en plus des lipides était nécessaire pour un tel résultat. Récemment, COHEN et THOMSON ont démontré que la β - globuline était la protéine jouant le rôle principal dans la réaction au thymol. *On admet donc actuellement qu'un test au thymol positif suppose une production anormale de β - globulines apportant les lipides nécessaires à la réaction. Le test de Mac Lagan s'étend donc sur un champ beaucoup plus vaste que la seule fonction hépatique : il traduit plus qu'une atteinte hépatique, un dysfonctionnement général lipides — β - globulines.*

Ainsi les réactions de Mac Lagan, de Hanger, de Takata-Ara, explorent des domaines très proches et qui ne sont pas absolument superposables. Aussi n'y a-t-il rien de surprenant de trouver des dissociations entre la positivité des différents tests. Vouloir classer le « clavier sérologique hépatique » par sensibilité croissante et décroissante est une erreur, puisque chaque réaction interroge un champ différent à partir du même carrefour métabolique protéique initial. Bien mieux, cette dissociation peut, à notre sens, orienter vers des dysfonctionnements métaboliques plus électifs, et des mécanismes physio-pathologiques différents. C'est de cette façon que nous les envisagerons chez les diabétiques.

II. — MÉTHODES D'EXPLORATION PRÉCISIONS TECHNIQUES

Chez quelques malades la réaction de Takata-Ara a été étudiée, en fait nous nous sommes attachés aux deux tests actuellement préférés dans l'exploration hépatique : le test au thymol de Mac Lagan, et la réaction à la céphaline-cholestérol de Hanger.

La réaction à la céphaline est très simple comme technique : à quelques gouttes de sérum diluées dans une solution physiologique de chlorure de sodium, on ajoute une suspension aqueuse de céphaline-cholestérol ; on lit la réaction quarante-huit heures après ; elle est positive lorsque le mélange floccule : on note + + + +, quand la précipitation est complète avec liquide clair ; + + +, + +, + selon l'importance relative de la floculation. A partir de + + la réaction doit être considérée comme positive.

Le test au thymol repose sur la floculation d'une solution tamponnée de thymol en présence de sérum. Les procédés de lecture sont nombreux : thymol-opacification dosée à l'électrophotomètre ; les chiffres, pour un sérum normal, sont au photomètre de Vernes : 0 à 30 ; au photomètre de Meunier : 0 à 50. Avec la gamme de Kingsbury que nous avons utilisée, les sérums normaux titrent de 0 à 4 un. A partir de quatre unités, la réaction est anormale. *Les sérums lipémiques s'accompagnent toujours d'une réaction au thymol positive* ; c'est dire qu'elle n'acquiert toute sa valeur que chez les diabétiques avec lipémie normale.

L'étude sérologique a été effectuée par Monsieur BAILLEY sous la direction du Professeur MONNIER, la technique et l'exposé des résultats d'ensemble sont condensés dans sa thèse de pharmacie, « les tests sérologiques de l'insuffisance hépatique ».

III. — TESTS SÉROLOGIQUES CHEZ LES DIABÉTIQUES. RECHERCHES ANTÉRIEURES

En raison de leur extrême simplicité, ils ont été étudiés chez les diabétiques mais de façon fragmentaire et isolée. Des résultats très variés n'ont pas manqué d'être proposés :

SCARAMUZZI, en 1939, étudie la réaction de Takata-Ara dans le sérum de diabétiques avant et après traitement insulinique ; il la trouve presque constamment négative.

GRAY, HOOK et BATTY, en 1946, ont utilisé la réaction à l'or colloïdal : elle a été positive chez 91 diabétiques sur 247 (36,8 %) ; 43, 2 % des 148 diabétiques irrégulièrement ou mal traités, et 27, 1 % des 99 diabétiques convenablement suivis ; 49, 9 % des 123 diabètes acidotiques et 23, 3 % des 124 diabètes bénins. L'âge n'influe en rien sur la positivité des tests. L'existence d'une altération de la fonction hépatique paraît donc certaine.

OLIVER PASCUAL, GALAN et OLIVER, en 1947, ont constaté à leur tour des modifications quantitatives et qualitatives des protéines du plasma entraînant des anomalies importantes des réactions de floculation mais toutefois sans rapport précis avec la gravité du diabète.

BASTENIE, KOWALEWSKI et RUTMAN, en 1948, en explorant quinze diabétiques, ont noté chez tous, des altérations de la fonction hépatique par les tests sérologiques.

AMATI et ALFANO, en 1948, rapportent les résultats de leurs explorations chez 73 malades ; la réaction de Hanger étudiée avant traitement insulinique était positive dans 16,6 % des cas légers, dans 30,8 % des cas moyens, dans 38,8 % des cas graves. Après insulinothérapie, les réactions dans l'ensemble tendent à être moins franchement positives. La réaction de Takata-Ara est par contre plus rarement positive : les altérations hépatiques sont considérées comme d'autant plus fréquentes que le diabète est plus grave.

FERRET, en 1949, après exploration de cent diabétiques par diverses épreuves (thymol-test, réaction de Gross, dosage du cholestérol total et estérifié, des protides totaux), pense que les altérations hépatites secondaires au diabète sont fréquentes par suite des troubles de la fonction glyco-régulatrice du foie.

Tout récemment enfin, REGANT, CHARGOFF et HANGER — VACHON et BERTHIER ont observé des réactions de Mac Lagan fortement positives chez quelques diabétiques. Après avoir éliminé une forte positivité en rapport avec un sérum lipémique les auteurs se demandent si la participation hépatique ne pourrait pas expliquer les chiffres élevés constatés.

Cette simple énumération, bien que fastidieuse, était indispensable cependant ; elle montre que les pourcentages de tests positifs varient avec les auteurs, mais les conclusions restent les mêmes : on invoque presque toujours une insuffisance de la cellule hépatique, pour expliquer la positivité des tests sérologiques. Une telle déduction est, à notre sens, exagérée car la plupart des travaux ne portent que sur une seule épreuve fonctionnelle ou un petit nombre d'épreuves dont la valeur comme test d'exploration hépatique reste malgré tout discutable.

III. — TESTS SÉROLOGIQUES CHEZ LES DIABÉTIQUES — RECHERCHES PERSONNELLES

Les tests sérologiques ont été appréciés initialement sans aucun discernement : avant tout traitement insulinaire, en cours de fluctuations humérales plus ou moins anarchiques, enfin, en phase de stabilisation et d'équilibre du diabète.

Nous nous sommes vite aperçus que *les tests sérologiques n'ont d'intérêt qu'en phase de stabilisation ou d'équilibre du diabète, c'est-à-dire après insulinothérapie*. En effet, au cours des comas diabétiques ou même hypoglycémiques, au cours des acidoses graves, dans les diabètes insuffisamment réglés, les perturbations humérales intéressent tous les métabolismes ; nous avons vu la fréquence de l'hyperlipémie par exemple. Il n'y a rien d'étonnant que les globulines soient, elles aussi, anormales dans leur taux ou leur équilibre ; les tests sérologiques en subissent le contre coup, et sont alors très fréquemment positifs.

Au contraire, *après insulinothérapie*, les troubles glucidiques disparaissent, le diabète est équilibré, toutes les perturbations secondes, dues à la carence en insuline — réelle ou apparente par suite d'une sécrétion exagérée d'hormone contra-insulinaire — n'entrent plus en jeu et les *tests traduisent alors réellement des perturbations métaboliques primitives commandées vraisemblablement par le stimulus responsable du diabète*.

Ainsi s'explique, pensons-nous, l'énorme proportion de tests positifs rencontrés par certains auteurs. BASTENIE, KOWALEWSKI et RUTMAN par exemple les trouvent positifs chez 100 % des diabétiques explorés. C'est une des raisons qui rend difficilement utilisable les documents fournis par la littérature. La proportion change en effet du tout au tout, lorsque les explorations sont effectuées chez les diabétiques bien équilibrés et stabilisés.

Dans ce chapitre donc *nous ne tiendrons compte que des tests effectués chez les malades bien réglés* ; ainsi pourrons-nous mieux juger la valeur des tests puisque nous n'aurons pas la cause d'erreur inhérente aux perturbations glucidiques et à leurs conséquences.

Chez les diabétiques stabilisés, quatre éventualités sont possibles :

— **Premier groupe : Réaction de Mac Lagan positive**, réaction de Hanger négative : 16 % des cas. Le degré de positivité est toujours modéré il oscille de 4 à 9.

— **Deuxième groupe : Réaction de Hanger positive**, réaction de Mac Lagan négative : 32 % des cas (20 % de cas + + ; 12 % + + + et + + + +).

— **Troisième groupe : Réactions de Hanger et de Mac Lagan positives** : 20 % des cas,

— **Quatrième groupe : Réactions de Hanger et de Mac Lagan négatives :** 32 % des cas.

Dans chaque groupe nous trouvons indistinctement des diabètes bénins et des diabètes graves, des diabètes de jeunes ou de gens âgés, des diabètes récents ou des diabètes très anciens.

— **Dans le premier groupe** (Réaction de Mac Lagan positive), on rencontre des diabètes associés fréquemment à des symptômes qui traduisent un *dysfonctionnement lipidique* (obésité, xanthomes, rétinopathie, artérite, hypertension, hyperlipémies insulino-résistantes etc ...). *Le diabète est ou très bénin* si bien qu'on peut se passer complètement d'insuline ou n'utiliser que des doses minimes, inférieures aux doses nécessaires à un pancréatectomisé, *ou grave*, il réclame alors des doses importantes de l'ordre de 80 à 100 unités, supérieures à celles réclamées par un pancréatectomisé. La réaction de Mac Lagan reste positive malgré un traitement insulinique bien conduit. Les facteurs lipotropes (méthionine, choline) ne modifient pas le taux de positivité. *Ce groupe correspond aux diabètes avec troubles des « lipides — β - globulines ».*

— **Dans le deuxième groupe** (réaction de Hanger positive), on rencontre des diabètes dont la symptomatologie n'est pas moins précise et moins évocatrice que dans le premier groupe : *incidences de la vie génitale* (croissance, puberté, grossesse, ménopause, etc ...), *anomalies morphologiques* (acromégalie, gigantisme, nanisme), *complications vasculaires* (artérite, coronarite), *complications nerveuses* (aréflexie). *Le diabète ici encore, est ou très bénin*, facilement réductible par l'insuline, *ou acidosique, grave*, et en partie insulino-résistant. La réaction de Hanger n'est pas modifiée de façon sensible par un traitement insulinique ou lipotropique. *C'est un diabète avec anomalies des albumines et des γ - globulines.*

— **Dans le troisième groupe** (Hanger et Mac Lagan positifs) se rangent des *diabètes plus complexes* qui allient les symptômes du premier et du deuxième groupe. Les diabètes avec hyperlipidémie insulino-résistante se rangent dans le premier ou le troisième groupe ; les diabètes avec hyperprotidémie stable dans le deuxième et le troisième groupe.

— **Dans le quatrième groupe**, (Hanger et Mac Lagan Négatifs) il s'agit d'un *diabète « strictement glucidique »*, si on peut s'exprimer ainsi ; c'est-à-dire d'un diabète avec polyurie, polyphagie, polydypsie, etc ... *sans signes endocriniens, sans complications graves* s'il est correctement traité. Insuffisamment ou mal traité, il donne habituellement des complications *nerveuses* (polynévrite) ; non traité, il évolue plus ou moins rapidement *vers l'acidose et le coma*. C'est un *diabète sensible à l'insuline*, facilement réglé, avec des doses équivalentes à celle d'un « pancréatectomisé ». C'est donc bien un diabète strictement glucidique, initialement tout au moins. Dans ce groupe se rangent tous les malades avec hyperlipidémie insulino-sensible. *Ainsi l'hypothèse d'un diabète pancréatoprive tend à se confirmer ici.*

Les tests sérologiques sont donc d'un réel intérêt car ils permettent de se faire une idée de l'importance et de la qualité du fonctionnement

métabolique en général. *L'anarchie métabolique est constante dans le diabète non équilibré* quelle que soit l'étiologie ; aussi les tests ont-ils, dans ces cas-là, un intérêt limité : nous nous sommes abstenus de les rechercher après une phase initiale de tâtonnements. *Il n'en est pas de même, lorsque le diabète est équilibré c'est-à-dire camouflé par le traitement insulini-que ; à ce moment-là, on peut apprécier par les tests, les troubles métaboliques extra-glucidiques.*

Cette étude permet un certain nombre de réflexions :

— *Il n'y a pas de relations évidentes entre la gravité, l'évolutivité, l'ancienneté du diabète, l'âge du malade, et les tests sérologiques*, comme certains auteurs l'avaient déjà remarqué (BASTENIE).

— *Le dysfonctionnement hépatique apparaît en même temps que le diabète et dure aussi longtemps que lui, sans jamais évoluer vers la « grande insuffisance hépatique clinique »*. L'un et l'autre semblent donc dépendre d'une même cause qui reste à préciser.

— *L'inefficacité des facteurs lipotropes* montre que les anomalies ne dépendent pas du chaînon méthyle et de la transméthylation de certains radicaux d'amino-acides, mais de troubles plus complexes où le foie ne joue peut être qu'un rôle limité et se contente de répondre aux stimuli lancés d'ailleurs.

— *Le terme d'insuffisance hépatique* pour traduire de tels états, devrait être rayé du vocabulaire médical, il faudrait lui substituer celui de *dyshépatie*, car toutes les dyshépaties, tant s'en faut, ne sont pas des insuffisances.

BIBLIOGRAPHIE

1. — AMATI G. et ALFANO A. La reazione di Hanger nel diabete mellito. *Boll. della Soc. Ital. biol. Sper.* 24/1-2. 103-105. 1948.
2. — AMATI G. et ALFANO A. Compromissione funzionale del fegato nel diabete mellito. Comportamento delle sierofloculazioni di Hanger e Takata-Ara. *Il Progress. medico.* 4/2 340-346. 1948.
3. — BARBIER P. Nouveaux tests d'insuffisance hépatique. *Rapport au 1^{er} Congrès International de biologie clinique* Paris.
4. — BASTENIE P. A., KOWALEWSKI K. et RUTMAN S. Contribution à l'étude des tests hépatiques au cours des diabètes et de la valeur antidiabétique des facteurs lipotropes. *Acta Gastro-entérologica Belgica.* 11/7. 369-385. 1948.
5. — BENARD H., ALBAHARY C., GAJDOS A., POUSSIER-HAUVILLE J. et RAMBERT P. Les tests de floculation au thymol et à la céphaline-cholestérol dans les affections hépatiques. *Sem. Hop. Paris.* 1. 7-12. 2 janvier 1949.
6. — BRUGER M. et OPPENHEIM E. Etat présent des tests de la fonction hépatique avec des observations sur le nouveau procédé par floculation. *Bull. New-York. Acad. med.* 1, 16-32, Janvier 1949.

7. — DELORE P., BRUN et ROCHETTE. Le clavier sérologique hépatique. *J. Med. Lyon*. 901-907. 5 décembre 1949.
8. — DREYFUS F. Le test à l'eau distillée. *J. Lab. clin. med.* 33/6. 672-688. Juin 1948.
9. — FAUVERT D. Données récentes sur les modifications des protides sanguins dans les maladies du foie. *Acquisitions méd. récentes*. Paris 1949. Flammarion édit.
10. — FERRET P. Contribution à l'étude du rôle du foie dans le déterminisme du diabète sucré. Thèse Toulouse 1949. 76 p.
11. — GLENARD. Des résultats objectifs de l'exploration du foie chez les diabetiques. *J. Med. Lyon*. 1890.
12. — GRAY S. J., HOOK et BATTY J. L. Etudes sur la fonction hépatique dans le diabète sucré. *Ann. Int. med.* 24/1. 72-79. 1946.
13. — HANGER F. M. Abnormalities in the globuline component of serum as demonstrable by the cephalin-cholesterol-test. *Trav. of Am. Physicians*. 9. 82. 1947.
14. — HEJDA B. Un nouveau test de l'insuffisance hépatique : floculation partielle des protéines du sérum par dilution. *Rev. med. liège*. 3. 195-196. 15 avril 1948.
15. — HUGONOT G., SOHIER R. et MARCHAL D. La réaction au Takata-Ara dans l'étude des maladies du foie. *Presse med.* 29. 745. 17 mai 1939.
16. — JOURDAIN. Contribution au diagnostic biologique des ictères par des méthodes nouvelles. Thèse Bordeaux 1947. 103 p.
17. — JUSTIN-BEZANCON L., FAUVERT L., KLOTZ H., BARBIER P. et HARTMANN L. La réaction au thymol et son intérêt dans l'étude de l'insuffisance hépatique. *B. M. Soc Med Hop. Paris*. 15-16. 353. 1947.
18. — KIBRICK A. C. et CLEMENTS A. B. Une étude comparative du rapport sérique albumine-globuline, des réactions de floculation céphaline-cholestérol et de turbidité du thymol comme tests, épreuves fonctionnelles hépatiques. *J. Lab. and Clin. med.* 6. 662-671. Juin 1948.
19. — KUNKEL H. et HOAGLAND Ch. Mechanism and significance of the thymol turbidity test for liver disease. *J. Clin. Investigation*. 26/6. 1.060-1.071.
20. — LAUDAT M. La globuline 14 et les tests de Hanger et de Mac Lagan. *B. M. Soc. med. Hop. Paris*. 21-22 octobre 1949.
21. — LAWRENCE MEYER. Liver functions in diabetes mellitus. *Arch. int. med.* 47. 182. 1931.
22. — MAC LAGAN. Thymol turbidity test. A new indication of liver dysfunction. *Nature* 154. 670-71. 25 novembre 1944.
23. — MAC LAGAN. Flocculation tests : chemical and clinical significance. *Brit. J. Med.* 2. 892-1948.
24. — OLIVER PASCUAL E., GALAN J. et OLIVER A. Les altérations entéro-hépatiques au cours du diabète. *Rev. esp. de las enf. del ap. dig. y de la nutrition*. 136-169. 1948.
25. — POPPER H., STEIGMANN F. et DYNIEWICZ H. L'emploi du test de turbidité au thymol comme test d'absorption des lipides. *J. Lab. and clin. med.* 1. 105-115. Janvier 1949.
26. — RECAN T. C., CHARGOFF E. et HANGER F. M. Comparison of the cephalin-cholesterol with the thymol turbidity test. *Proc. Soc. Exp. biol. and med.* 60. 245-247. 1945.
27. — REUBI F. L'influence du foie sur la constitution des lipoprotéines sériques. *Helvetica medica acta*, 3, 262-278. Juin 1948.

28. — SCARAMUZZI G. La reazione di Takata-Ara et l'equilibrio proteico nel siero di sangue di diabetici prima e dopo trattamento insulinico. *Il policlinico* 46 /13. 571-577. 27 mars 1939.
29. — VACHON A. et BERTHIER J. Valeur sémiologique de la réaction de Mac Lagan dans les affections hépatiques. *J. Med. Lyon.* 835-842. 5 novembre 1949.
30. — VARAY A. Les enseignements des nouvelles méthodes de sérologie hépatique. *Presse Med.* 5. 75-77. 15 janvier 1949.
31. — VARAY A. et COSTIL L. Le test de Hanger (C. C. T.) dans les affections hépatiques. *B. M. Soc. Med. Hop. Paris* 12-15. 419. 1948.
32. — VARAY A. et FRANTZ. Estimation turbidimétrique des globulines du sérum. Application dans les affections hépatiques. *Ibid.* 23. 859. 1949.
33. — VINCENT D. et GIRARD M. Une nouvelle réaction sérologique de l'insuffisance hépatique. Le test à l'eau distillée. *Presse med.* 58. 807. 10 septembre 1949.
34. — VINCENT D. et SEGONZAC G. La sérologie de l'insuffisance hépatique. *Rev. foie* 9-10. 225. Septembre-octobre 1947.

CHAPITRE VIII

LÉSIONS HISTOLOGIQUES DU FOIE

Les explorations fonctionnelles du foie ne fournissent que très indirectement des renseignements sur le fonctionnement de la glande hépatique : c'est une des raisons qui explique que presque tous les expérimentateurs leur préfèrent une étude biochimique et histologique directe du foie. En clinique, la pratique des ponction-biopsies hépatiques permet désormais une étude superposable aux travaux expérimentaux ; elle donne indiscutablement une idée plus précise sur l'état histologique et la valeur physio-pathologique du foie.

Les lésions histopathologiques du foie chez les diabétiques sont connues de longue date ; mais l'exploration tardive post-mortem, l'inconstance des lésions, leur discrétion habituelle, l'absence parfois de toute modification ont jeté un certain discrédit sur « l'hépatite diabétique » et sur l'utilité des explorations hépatiques ; obnubilés par le diabète expérimental pancréatoprive du chien, les cliniciens n'ont voulu voir chez l'homme qu'une reproduction servile des mêmes phénomènes et des mêmes lésions hépatotrophiques. L'étude systématique par ponction biopsie de toutes sortes de diabétiques nous a amplement prouvé qu'il n'en était rien. Dans ce chapitre, après avoir envisagé les travaux antérieurement publiés dans la littérature sur cette question, nous exposerons aussi objectivement que possible les lésions histologiques du foie observées chez toute une série de diabétiques à différents moments de leur évolution. Pour faciliter l'interprétation et la compréhension des lésions, il n'est pas inutile de faire un court rappel histologique sur le tissu hépatique.

I. — TISSU HÉPATIQUE — RAPPEL HISTOLOGIQUE

Le foie possède, comme toute glande, une portion parenchymateuse épithéliale et une portion mésenchymateuse.

a) LES ÉLÉMENTS DU TISSU HÉPATIQUE.

Ce sont les tubes glandulaires et le mésenchyme qui les entoure.

— **Les tubes glandulaires** sont constitués par une partie proximale terminée en cul-de-sac et formée de grandes cellules très différenciées, les *cellules hépatiques*, et par une partie distale non différenciée constituant les canalicules excréteurs ou *canalicules biliaires*. Les cellules hépatiques limitent entre elles un canalicule de calibre très réduit correspondant à la lumière du tube glandulaire initial : c'est le *canalicule intra-trabéculaire* qui ne se voit pas à l'état normal mais qui peut apparaître très nettement dans certains ictères par rétention.

— **Le mésenchyme** qui entoure les tubes glandulaires est également composé de deux parties : la *partie non différenciée* entoure les canaux excréteurs, constituée de tissu conjonctif banal vascularisée par des branches de la veine porte et de l'artère hépatique. Au contraire la *partie différenciée* est au contact des travées hépatiques, elle comprend de vastes lacunes sanguines ou *sinusoïdes*, bordées de façon discontinue par des cellules réticulo-endothéliales appelées « *cellules de Kupffer* ». Les cellules de KUPFFER très étroitement aplaties, moins visibles que les grandes cellules parenchymateuses, secrètent des fibres dites « *fibres grillagées* », disposées soit longitudinalement le long des travées hépatiques, soit transversalement pour constituer le véritable squelette histologique du foie.

Le foie, à l'inverse des glandes banales où le parenchyme seul est spécialisé, présente une *double différenciation, parenchymateuse et mésenchymateuse* ; mais cette double spécialisation est parallèle et synergique : elle constitue un véritable « *couple fonctionnel* » que Montpellier propose d'appeler « *Hépaton* ». L'hépaton s'intègre dans deux circuits différents : un *circuit à fonction externe* « *sang-hépaton-bile* » et un *circuit à fonction interne* « *sang-hépaton-sang* ».

b) LE LOBULE HÉPATIQUE.

Les tubes glandulaires se groupent en lobules hépatiques. Toutes les parties proximales borgnes des tubes glandulaires convergent vers le centre du lobule hépatique. Les parties distales excrétrices, avec le tissu conjonctif qui les entourent, se trouvent à la périphérie. *Le lobule* a une forme polygonale : les angles où le tissu conjonctif est plus abondant, où les canicules et les vaisseaux plus gros, sont appelés « *espaces portes de Kiernan* ». Les travées hépatiques rayonnent autour du centre du lobule en *cordons de Remak*. Entre elles se trouvent les sinusoides qui convergent dans la partie centrale pour constituer la *veine centro-lobulaire*. Dans le lobule, la bile s'écoule vers les espaces portes, le sang au contraire vers la région centrale. On peut ainsi distinguer du point de vue histo-physiologique à la suite de GERAUDEL, de NOEL et de DEANE, trois portions ;

— **une zone centrale** autour de la veine centro-lobulaire mal oxygénée et mal nourrie ;

— **une zone périphérique ou périportale** recevant un sang riche en oxygène, en produits d'origine digestive, en enzymes, en hormones ;

— enfin **une zone intermédiaire ou « mild-zonal »** tirant ses caractères des deux zones voisines.

Les lobules sont de petite dimension et en nombre considérable ; ils se groupent tout en restant séparés les uns des autres par des travées conjonctives qui unissent les espaces portes.

c) LA CELLULE HÉPATIQUE.

Nous la décrirons avec de plus amples détails, puisque c'est elle qui est électivement lésée dans le diabète.

A l'état frais, la cellule hépatique est polyédrique, mesure 15 à 40 μ présente un noyau et un protoplasme.

Le noyau ne manque jamais, parfois même il est double et les cellules binucléées se groupent en amas parmi les autres. Circonscrit, par une fine membrane nucléaire, le noyau est formé d'un suc amorphe, non colorable où se différencient un ou deux nucléoles et des grains de chromatine.

Le protoplasme est densifié à la périphérie, mais il n'y a pas de membrane d'enveloppe. On peut sur les cellules fraîches, en dehors de toute fixation, constater l'existence d'un fin réticulum cytoplasmique dessinant des alvéoles et contenant des enclaves. Les enclaves protoplasmiques sont multiples : mitochondries, glycogène, matières protéiques, etc ...

L'étude des mitochondries nécessite des techniques spéciales (fixation au liquide de CHAMPY, coloration à l'alun de fer). Les mitochondries sont reconnaissables à leur état brillant : elles ont un aspect filamenteux dans la zone centrale, fragmenté en chondriocentes courts et en grosses mitochondries dans les zones périportales. Les mitochondries sont fragiles et leur transformation granuleuse sont un témoin précieux très précoce des altérations hépatiques.

La charge en glycogène fera l'objet d'un chapitre spécial.

A l'état normal *les enclaves pigmentaires, ferrugineuses ou biliaires*, ne sont pas décelées dans la cellule hépatique.

Quant aux *enclaves graisseuses* elles font l'objet de discussions innombrables. Il est presque certain que chez l'homme on peut voir apparaître, quatre à cinq heures, *après un repas très riche en graisses*, des enclaves graisseuses dans la zone périphérique, mais cette graisse est rapidement utilisée et elle disparaît complètement une dizaine d'heures après le repas. De même des enclaves de graisse peuvent apparaître *au cours du jeûne prolongé* chez l'animal ; ces notions sont communément admises à la suite des expériences démonstratives de GILBERT, CARNOT

et JOMIER ; POLICARD et NOEL, etc ... Par contre, avec les régimes courants et après un jeûne d'une dizaine d'heures seulement, c'est-à-dire dans les conditions habituelles de nos ponctions-biopsies, l'existence d'enclaves lipidiques cytoplasmiques est franchement pathologique. Absence d'enclaves lipidiques n'est pas synonyme d'absence de corps gras. Le foie renferme toujours des corps gras à des taux variables, mais ces corps gras (*phosphatides*, accessoirement *cholestérine*), sont masqués, liés à d'autres molécules, et notamment aux molécules protidiques ; sous cette forme ils ne sont pas décelables par les méthodes histo-chimiques.

Toutes ces notions sont fondamentales à connaître pour l'étude du foie « trophopathique » du diabète sucré.

d) ASPECT DU FOIE NORMAL SUR COUPES HISTOLOGIQUES.

Lorsque le foie a été *prélevé quelque temps après la mort*, ou lorsqu'un fragment du tissu hépatique *n'est fixé que quelques heures après son prélèvement*, le glycogène diffuse rapidement et les cellules hépatiques vidées de leur contenu se rétractent. Les travées hépatiques ont alors un aspect relativement sombre et « rabougries ». Au contraire *après prélèvement par ponction-biopsie et fixation immédiate*, l'aspect est tout différent : lorsque le fragment est fixé *par un liquide qui ne conserve pas le glycogène* (formol), les cellules apparaissent turgescentes, gonflées, mais vides ou presque vides en raison de la fuite du glycogène dans le fixateur. Si le fragment est *fixé dans un liquide conservant le glycogène* (fixateur alcoolique), les cellules conservent leur contenu et sont également gonflées et turgescentes. Il faut bien connaître ces trois aspects pour éviter une fausse interprétation en cas de changement de fixateur.

II. — LÉSIONS HISTOLOGIQUES DU FOIE DANS LE DIABÈTE SUCRÉ RECHERCHES ANTÉRIEURES

Aussi paradoxal que cela paraisse, il n'existe aucun travail histologique d'ensemble sur le foie diabétique. Est-ce à dire que ce sujet est sans intérêt ? Nous ne le pensons pas. Mais ici, comme toujours en matière de diabète, les cliniciens ont abandonné aux physiologues tout le travail pathogénique pour se cantonner dans le domaine de la thérapeutique. Ils ont pensé qu'un simple examen microscopique d'un fragment de parenchyme hépatique était dénué d'intérêt et qu'il n'y avait rien à découvrir que n'aient déjà dit les expérimentateurs. Les lésions anatomiques du foie ont été surtout constatées à l'occasion de processus morbides hépatiques (hypertrophie, cirrhose, ictères, lithiase, etc ...), associés au diabète ; elles ne permettent donc pas de se faire une idée exacte de l'état

du foie dans le diabète sucré. L'étude en a été tentée cependant de façon fragmentaire, dans quelques rares travaux ; les acquisitions peuvent être très succinctement résumées : *l'infiltration graisseuse* est habituelle (ADELSBERG et PORGES), localisée volontiers dans les régions centro-lobulaires et périportales (CHABROL) ; *l'hypertrophie de cellules de Kupffer* est fréquente (FISCHER), ainsi que *l'hyperplasie du tissu conjonctif* des espaces portes (VALDIGUIE). *Le noyau renfermerait du glycogène* (ASKANASY et HUEBSCHMANN), mais de façon inconstante (RATHERY).

Dans les grands traités classiques, l'étude des lésions histologiques du foie est presque totalement négligée et souvent n'est même pas abordée.

JOSLIN dans « Treatment of diabetes mellitus » déclare : « la présence de glycogène dans les noyaux, l'absence de glycogène cytoplasmique sont caractéristiques du foie diabétique ». Les différents dosages dans les foies des diabétiques décédés au « Diaconess Hospital » (WARREN) sont en faveur d'une surcharge graisseuse : le taux moyen d'acide gras oscille entre 4,1 et 10,8 % tandis que chez le sujet normal il varie de 2,2 à 4,3 % seulement.

HIMSWORTH dans « Lectures on the liver and its diseases » signale que chez les diabétiques, l'infiltration graisseuse est habituelle et qu'elle peut entraîner à la longue, si elle n'est pas traitée, une fibrose hépatique diffuse. Selon lui, le substratum anatomique constant du coma diabétique est une infiltration graisseuse massive du foie.

Le coma diabétique se prêtait évidemment davantage aux recherches ; aussi a-t-il suscité un certain nombre de travaux : M. LABBE, BOULIN et BALMUS ont rapporté le protocole d'autopsie de quatre cas mortels de coma diabétique. Le foie est considérablement augmenté de volume et pèse plus de 2 kgs, il a une teinte jaunâtre. Au microscope, la structure lobulaire a disparu, des amas cellulaires parsemés de noyaux remplacent les lobules, les cellules elles-mêmes sont très altérées, leurs limites effacées ou difficiles à percevoir. Le cytoplasme est infiltré de graisse, d'autrefois il a un aspect spongieux. Les noyaux eux-mêmes sont rares ou présentent des anomalies tinctoriales. M. LABBE et BOULIN pensent que *l'insulino-résistance de certains comas peut découler de l'atteinte du foie par dégénérescence granuleuse ou graisseuse*.

Des constatations analogues ont été rapportées par DALOUS, FABRE et VALDIGUIE, dans deux comas diabétiques. Dans les deux cas le foie est gros, graisseux, il pèse 2 kgs 300 dans la deuxième observation. La dislocation des travées est accentuée ; les cellules hépatiques sont très altérées mais d'une façon régulière ; leur atteinte n'obéit à aucune systématisation zonaire fixe. De même, le noyau et le protoplasme ne sont pas toujours atteints de façon parallèle, le noyau est souvent pycnotique ou peu colorable, mais d'autres sont normaux ; quelques-uns présentent des altérations un peu spéciales : chromatine raréfiée, noyau plus volumineux avec aspect pseudo-cristalloïde, nucléole tassé contre la membrane nucléaire jusqu'à disparaître. L'ensemble prend un aspect « chiffonné et paraît optiquement vide ». La dégénérescence graisseuse est extrêmement variable dans son intensité, on observe soit « une mince couronne pro-

toplasmique cerclant une volumineuse et unique goutte grasseuse », soit le plus souvent « un fin tatouage des globules gras ». LABBE, BOUTLIN et BALMUS ont noté, dans les cellules, la présence d'un pigment ocre, et DALOUS, dans un des deux cas, un pigment brun qui présente tous les caractères des mélanines ; enfin, dans les observations de DALOUS, le tissu conjonctif des espaces portes, est hyperplasié et infiltré de cellules rondes.

BRIAN, SCHACHTER et PERSON, par contre, chez un jeune étudiant de 24 ans, n'ont pas trouvé d'enclaves grasseuses, mais une *surcharge glycogénique* ; il en était de même chez un malade d'ASKANASY, âgé de 42 ans, vieux diabétique et dont le foie était bourré de glycogène à l'examen nécropsique.

MARBLE, WHITE, BOGAR et SMITH, dans quatre autopsies de diabète juvénile, ont observé des *infiltrations massives de glycogène, de graisse, ou des deux substances à la fois*.

L'examen histologique nécropsique de foies apparemment normaux au cours du diabète, met en évidence l'existence de lésions de la cellule hépatique qui sont considérées comme une complication tardive du diabète, au même titre que les artérites et les polynévrites ; mais les diabètes consumptifs et les comas sont seuls étudiés ; les documents font complètement défaut dans le diabète simple. Il est bien évident qu'on ne peut pas, par ces seuls travaux, se faire une idée des modalités évolutives du foie diabétique. **La ponction-biopsie hépatique représente un moyen d'exploration idéal pour étudier le foie, suivre les étapes évolutives de la maladie et s'attacher à préciser les mécanismes physio-pathologiques dans chaque cas de diabète sucré.**

HILDES, SHERLOCK, WALSHÉ au cours d'études sur l'action hépatique de l'adrénaline, signalent incidemment les lésions histologiques observées sur *dix biopsies hépatiques de diabétiques* : le foie est presque toujours normal ; quelquefois existe une infiltration glycogénique du noyau, mais « c'est là une lésion très banale qui peut s'observer chez des sujets sains » ; chez deux malades, quelques gouttelettes grasseuses se dessinent dans le cytoplasme ; dans un coma diabétique enfin, les cellules hépatiques sont gonflées mais sans graisse cytoplasmique ni glycogène intra-nucléaire.

Chez l'enfant et l'adolescent, en raison vraisemblablement de la fréquence de l'hépatomégalie cette étude a inspiré des recherches plus importantes. Il ne s'agit toujours cependant que de cas isolés :

STETSON et OHLER ont rapporté les résultats d'une biopsie hépatique pratiquée chez un enfant diabétique, âgé de douze ans et porteur d'une hépatomégalie fébrile accompagnée de splénomégalie, d'ascite et d'ictère. L'examen histologique révèle la présence d'une surcharge glycogénique perceptible à l'intérieur des cellules du foie et l'absence d'infiltration grasseuse.

JOSLIN, chez une femme de 24 ans, atteinte d'un diabète vieux de huit ans, a noté une surcharge grasseuse et glycogénique du foie.

Dans deux diabètes juvéniles, étudiés par KRARUP et IVERSEN, le foie très hypertrophié présentait une infiltration grasseuse légère avec

œdème de chaque cellule, charge glycogénique normale, et glycogène intra-nucléaire. Le traitement n'a modifié que très peu cet aspect histologique.

Que retenir de cette longue énumération de travaux épars ? Très peu de chose, sinon une impression d'incohérence et de désintéressement presque absolu. La plupart des auteurs ont cherché en effet les « complications hépatiques » du diabète : ils ne les ont trouvés qu'exceptionnellement. En réalité le foie des diabétiques ne présente d'intérêt que vu et exploré avec les données des diabètes expérimentaux : c'est la raison pour laquelle nous les avons tout d'abord exposées très objectivement dans la première partie de notre travail. Faisant table rase de tous les faits trop dispersés écrits jusqu'ici sur le foie diabétique, nous allons maintenant exposer les lésions décelées au cours de nos recherches systématiques, après avoir précisé les techniques utilisées.

III. — MÉTHODES D'EXPLORATION. PRÉCISIONS TECHNIQUES.

Le parenchyme hépatique, chez tous nos malades, a été prélevé et préparé selon une technique maintenant classique à Montpellier pour l'étude des ponction-biopsies hépatiques. Tous les détails se trouvent dans la monographie de P. CAZAL sur « la ponction-biopsie du foie » ; nous allons signaler seulement les points particuliers à l'étude du foie dans le diabète.

La préparation du malade est un temps primordial ; il facilite l'interprétation ultérieure des coupes. La ponction-biopsie est de préférence exécutée le matin vers 10 heures, le malade est à jeun depuis la veille, 17 heures. Dans ces conditions, le foie est exploré loin de tout repas et en dehors de toute hyperactivité fonctionnelle. En même temps que la ponction-biopsie hépatique est exécutée, on dose la glycémie et la réserve alcaline (ceci est utile pour l'étude du glycogène hépatique, comme nous le verrons, au chapitre suivant). Le foie est ponctionné autant que possible *avant tout traitement insulinique* ; fort des données expérimentales, nous savons en effet les importantes modifications glycogéno-lipidiques hépatiques qu'entraîne l'insuline. Lorsque le malade est *en cours de traitement insulinique*, toute injection d'insuline est interrompue la veille du prélèvement, vers 17 heures : ainsi après seize à dix-huit heures d'abstention, l'action hépatique de l'insuline est, sinon inexistante, du moins considérablement réduite. Au cours de comas diabétiques ou hypoglycémiques, la ponction est pratiquée avant tout traitement actif, insulinique ou sucré ; il est entendu toutefois que, si l'état du malade est grave et contre-indique une telle intervention, en cas de collapsus cardiovasculaire par exemple, nous nous abstenons. Certains malades sont étudiés par ponctions répétées avant et après divers essais thérapeuti-

ques ; le prélèvement est toujours effectué dans les mêmes conditions. Au cours de cinquante ponction-biopsies hépatiques de diabétiques, nous n'avons jamais enregistré d'incidents ou d'accidents.

Le prélèvement est effectué par ponction transthoracique dans la majorité des cas, par voie abdominale dans les formes avec hepatomegalie.

La préparation du fragment hépatique ainsi recueilli n'offre aucune particularité.

La fixation est toujours réalisée dans un fixateur alcoolique pour mettre en évidence les détails histologiques et le contenu glycogénique (fixateur dérivé du liquide de Hollande, par adjonction de sublimé et remplacement de l'eau par l'alcool : *Hollande alcoolique-sublimé*). Dans quelques rares cas, pour l'étude des graisses notamment, nous avons utilisé le formol en solution aqueuse à 10 %. Tous les fragments fixés au Hollande-alcoolique sont *inclus dans la paraffine*. Sur les pièces fixées et coupées à la paraffine, nous exécutons *les colorations suivantes* : *hématoxyne-éosine* pour l'étude standard du foie, *carmin de Best* pour le glycogène, plus rarement *trichrome de Masson* pour le collagène et les fibres de réticuline, *réaction nucléaire de Feulgen* (elle a été exécutée par P. LOUBATIÈRES que nous remercions vivement) pour l'étude des substances nucléaires, *réaction de Perls* pour le fer. Enfin des pièces montées à la congélation ont été colorées au *Soudan III*, pour mise en évidence des graisses.

Toutes ces manipulations d'exécution délicate ont été réalisées par M. A. ROURE, préparateur technique du laboratoire de pathologie générale (Professeur P. PAGES). Les photographies reproduites ici ont été exécutées, d'après ces préparations, par M. HERBAULT, préparateur technique au laboratoire d'anatomie pathologique (Professeur J. BAUMEL). Ils ont tout le mérite de l'illustration de ce travail ; nous les en remercions vivement. Toutes les notions techniques que nous venons de résumer sont donnés dans la monographie de P. CAZAL, avec plus de détails dans le précis de microscopie de LANGERON et dans celui d'histochimie animale de LISON.

IV. — ÉTUDE ANALYTIQUE DES LÉSIONS HÉPATIQUES. — LEUR PORTÉE PHYSIO-PATHOLOGIQUE.

Il ne faut pas s'attendre à trouver dans le diabète sucré un bouleversement de la structure hépatique.

Le mésenchyme ne présente généralement pas de particularités frappantes : absence d'anomalies Kupffériennes, absence de lésions des fibres grillagées. Les sinusoides ont leur aspect habituel, quelquefois

ils sont très étroits et aplatis, mais il faut incriminer dans ces cas la tumescence des cellules parenchymateuses qui les compriment fortement.

Les cellules hépatiques sont le siège de modifications structurales qui méritent de retenir notre attention.

Sans nous arrêter à l'aspect général du foie dans tel ou tel diabète, nous ne décrirons ici que les lésions élémentaires de la cellule hépatique, rencontrées dans le diabète : anomalies cytoplasmiques, stéatose et surcharge pigmentaire ; anomalies nucléaires, anisocaryose et noyaux vacuolaires.

ANISOCARYOSE.

L'anisocaryose correspond à une inégalité des noyaux ; les uns sont petits et atrophés ; d'autres au contraire sont augmentés de volume. On observe parfois leur prolifération ; ils sont alors au nombre de deux ou trois par cellule. *L'insuline n'a pas d'action sur les inégalités nucléaires.*

L'anisocaryose est très diversement interprétée : certains pensent qu'elle dépend d'anomalies nucléaires ; d'autres, de charges protoplasmiques irrégulières et que le seul jeu de phénomènes mécaniques suffit à tout expliquer. Sans nous immiscer dans des discussions aussi byzantines, il est logique d'admettre que *l'anisocaryose est un signe de dysfonctionnement hépatique, un des plus sensibles peut-être, qui prouve que les métabolismes hépatiques sont perturbés et ne se passent pas comme à l'ordinaire.*

SURCHARGE PIGMENTAIRE.

Il en est de même, à notre sens, des surcharges pigmentaires qui sont de constatation banale. Dans le diabète, la surcharge est toujours *centrolobulaire* : il est rare qu'il y ait plus de 3 à 4 rangées de cellules intéressées autour des veines centrolobulaires. Les pigments, au nombre de 15 à 20 par cellule, sont uniformément répartis dans le cytoplasme tout autour du noyau ; ils sont retrouvés au cours d'examens successifs, et ne disparaissent pas avec l'insuline.

Leur nature exacte n'a pas encore été précisée avec certitude : *il ne s'agit pas de fer*, car la réaction de PERLS est négative. LABBE, BOULIN et BALMUS avaient noté dans les cellules hépatiques de malades décédés de coma diabétique, la présence d'un pigment ocre et DALOUS également, dans un coma diabétique, un pigment brun ayant tous les caractères des *mélanines*. Chez 10 diabétiques de toute gravité, nous avons observé une surcharge pigmentaire centrolobulaire : il est probable qu'il s'agit, dans tous ces cas, de mêmes pigments. Nous ne pensons donc pas qu'ils aient la valeur péjorative que leur prêtaient les premiers

auteurs qui les avaient signalés. En fait, *les surcharges pigmentaires, peut-être biliaires, sont des lésions très banales qui, comme l'anisocaryose, traduisent un fonctionnement hépatique anormal mais ne précisent pas le sens des anomalies.*

L'anisocaryose et les surcharges pigmentaires centro-lobulaires n'ont donc qu'une valeur d'indication ; elles incitent à chercher, par d'autres explorations, le sens et le type des anomalies hépatiques. Les noyaux vacuolaires, la stéatose malgré sa grande banalité, ont, pensons-nous, une toute autre valeur d'orientation.

NOYAUX VACUOLAIRES.

Ces formations sont connues depuis qu'ASKANASY et HUEBSCHMANN les ont discutées sous le nom de « *noyaux à glycogène* ». Elles ont été observées par un petit nombre d'auteurs (RATHERY, JOSLIN et WHITE, KRARUP et IVERSEN, etc ...) mais n'ont pas fait l'objet d'études très poussées. On voit apparaître, dans certains noyaux d'assez grande taille, une petite vacuole claire qui grossit et refoule peu à peu le contenu nucléaire. Cette vacuole se localise à un pôle du noyau et s'étend environ sur le tiers de la surface nucléaire ; elle est limitée par une fine membrane. Parfois elle atteint des dimensions plus considérables encore et tend à occuper tout le noyau. La transformation s'arrête là assez souvent ; d'autres fois, l'ensemble, noyau et vacuole, augmente de volume : Le noyau devient alors une vacuole géante qui peut être prise, à un examen superficiel après coloration à l'hématéine-éosine, pour une goutte lipidique ; *l'intérieur est en effet optiquement vide, tout comme si la vacuole renfermait des substances solubles dans le fixateur alcoolique.*

Sur les lames colorées au carmin de Best, à l'intérieur de quelques vacuoles seulement, on note de petites granulations de glycogène, très fortement colorées en rouge. Ces inclusions ne sont pas très abondantes et n'occupent jamais en totalité la vacuole. En raison de la petite quantité de ce glycogène et de son inconstance, nous ne pensons pas que toute l'anomalie se résume à cette surcharge, si bien que nous préférons le terme de noyau vacuaire à celui de noyau à glycogène, proposé par ASKANASY.

L'existence de glycogène suppose, cela va de soi, *la présence de corps glycogéno-formateurs*, c'est-à-dire de glucose ou de corps en C 3 puisque les corps en C 3 sont au carrefour métabolique. Il est probable que les uns et les autres sont enfermés à l'intérieur de la vacuole.

Quels liens unissent la vacuole et les substances nucléaires ? La réaction de FEULGEN qui permet de suivre la destinée des substances nucléaires et non plus celle des structures nucléaires est, en règle, négative ; *la vacuole n'a donc pas de rapport direct avec les acides nucléiques et par le fait avec la chromatine.* Cette constatation n'est pas surprenante, puisque le groupement glucidique des acides nucléiques est ou un pentose ou un désoxypentose et donc une substance dont l'activité glycogéno-formatrice est discutée (LEVENE, LONDON, MIKESKA et MORI).

Enfin les vacuoles semblent indépendantes des nucléoles ; les nucléoles sont en effet, souvent visibles à côté des vacuoles. De plus, les vacuoles n'ont pas de tendance acidophile comme c'est habituellement le cas des nucléoles.

La vacuole intra-nucléaire représente donc une inclusion étrangère au noyau et paraît constituée de corps glycogénoformateurs; le glucose n'existe pas dans le noyau, le glycogène ne peut donc provenir que de corps en C 3 qui traduisent, à ce niveau, un intense catabolisme nucléaire et nucléoprotéique. Pour nous, noyau vacuolaire signifie catabolisme protéique jusqu'aux corps en C 3, et souvent anabolisme glucidique jusqu'au glycogène. Catabolisme protéique, anabolisme glucidique ... ce sont-là précisément les deux termes qui définissent le mécanisme d'action des II-oxytéroïdes ; c'est un point très important : il mérite d'être souligné dès maintenant.

Dans le diabète sucré, les noyaux vacuolaires, ou bien n'existent pas, ou bien sont très abondants. Les cellules à noyau vacuolaire se réunissent volontiers en plage ou en amas. Certes ces noyaux ne sont pas spécifiques du diabète ; nous en avons observés quelques-uns dans des hyperthyroïdies, des toxicoses, des septicémies, autour de nodules inflammatoires, etc ... dans aucune affection toutefois, ils ne sont aussi abondants que dans le diabète.

Avant insulinothérapie, ils sont très visibles, et apparaissent avec leur maximum de netteté. Après insulinothérapie, ils subissent quelques modifications : c'est ainsi qu'au cours de diabètes très bien réglés, ils peuvent disparaître (Observation N° 25), ou diminuer d'abondance (Observation N° 28) ; dans des diabètes étudiés seulement après stabilisation, ils n'existent parfois qu'en petit nombre, et ne sont décelés qu'après un examen microscopique prolongé (Observations N° 24, 40). Une fois, nous avons eu la chance de saisir le moment où les vacuoles sont en cours de transformation et de disparition (Observation N° 37); leur aspect est alors très curieux ; sur le bord de la vacuole, on a l'impression d'une trame tissée qui comble au fur et à mesure la vacuole. Chez cette malade, la ponction-biopsie avait été effectuée trois heures après une injection d'insuline, au moment même où son action hépatique était maximum. Dans un coma hypoglycémique enfin (Observation N° 5), nous avons assisté à la disparition de tous les noyaux vacuolaires qui existaient auparavant en abondance.

L'action vicariante de l'insuline sur les vacuoles n'est pas étonnante ; l'insuline favorise en effet l'anabolisme lipido-protidique ; il n'y a donc rien de surprenant de voir des vacuoles qui traduisent le catabolisme protéique disparaître sous insulinothérapie intensive.

Que retenir sur les vacuoles nucléaires ? Elles ont une valeur physiopathologique considérable : elles sont l'expression dans la majorité des cas de catabolisme protéique avec anabolisme glucidique ; il faut savoir que les vacuoles peuvent disparaître ou du moins diminuer de nombre au cours de diabètes bien équilibrés ou de comas hypoglycémiques ; il faut donc les rechercher de préférence avant tout traitement insulinique, on a alors de grandes chances de les trouver avec netteté.

STÉATOSE HÉPATIQUE.

L'existence de corps gras dans le cytoplasme des cellules hépatiques n'est pas une découverte chez les diabétiques. Depuis la description première d'ADLESBERG et PORGES, la plupart des auteurs qui l'ont cherchée, l'ont observée : JOSLIN et WARREN — LABBE — RATHERY — CHABROL — BOULIN — HIMSWORTH, etc ... mais cette stéatose n'est pas absolument constante et on peut se demander pourquoi elle existe électivement dans certains diabètes.

La stéatose se présente sous forme de lacunes arrondies optiquement vides après les fixations usuelles, ou colorées en noir par l'acide osmique ou le Soudan III. Tantôt ce sont des *gouttes très fines* dont la taille est inférieure à une moitié ou à un tiers de diamètre nucléaire ; d'autres fois ce sont des gouttes plus volumineuses ayant les dimensions de un, deux et trois diamètres nucléaires ; dans certains cas, les bulles lipidiques peuvent atteindre une *très grande taille*, doublant ou triplant les dimensions cellulaires primitives. Les *petites vésicules* sont en nombre variable, quatre à dix dans une même cellule et sont réparties tout autour du noyau qui reste central ; les *grosses vacuoles* au contraire sont uniques par cellule, le noyau est refoulé à la périphérie, à un pôle de la cellule ; il est fortement étiré à la surface de la vésicule lipidique quand cette dernière est volumineuse ; mais il reste très chromatophile et sa chromatine est normale ; le *nucléole* est bien visible ; il peut exister ou non une vacuole intra-nucléaire ; le nombre des noyaux est variable pour des surfaces comparables. Il est exceptionnel de relever des lésions d'atrophie hyaline dans le foie stéatosique : le *cytoplasme* est refoulé à la périphérie de la bulle, parfois limité à un croissant mince ou à un fin ruban, tout en gardant des propriétés tinctoriales normales. On trouve souvent, à l'intérieur, des *pigments cytoplasmiques*. De même, la *teneur en glycogène* ne paraît pas influencée par la teneur en graisse ; lorsque la charge glycogénique est faible, on la voit remonter très vite à des taux importants après traitement insulinique ; les disques vides que représente la stéatose sont alors découpés à l'emporte-pièce dans un cytoplasme rouge vif, coloré par le carmin de Best ce qui montre sa riche teneur glycogénique. *La stéatose ne paraît donc pas troubler la formation du glycogène.* La classique loi de ROSENFELD ne se vérifie pas ici : le balancement entre la teneur en lipides et en glycogène des cellules hépatiques ne se confirme pas chez le diabétique.

Le degré de la stéatose est très variable ; dans quelques cas de *stéatose minime*, on ne trouve, de loin en loin, sur toute une coupe, que quelques cellules graisseuses ; d'autres fois, *la stéatose est massive*, répartie sans aucun ordre, sur tout le lobule ; la graisse est déposée sous forme de vacuoles de taille très variable ; parfois, les vésicules de graisse arrivent en contact tangentiel les unes avec les autres ; elles sont alors souvent déformées par pression réciproque ; lorsqu'elles atteignent un volume très considérable, elles éclatent pour s'ouvrir dans une bulle voisine. Plus intéressantes sont les *stéatoses en bande ou en flaque*, car elles sont systématisées :

LA STÉATOSE EN FLAQUE se localise souvent *autour de la veine centrolobulaire* et atteint trois ou quatre rangées de cellules concentriques ; elle est constituée de fines vésicules que le carmin de Best met bien en évidence car elles se détachent mieux sur un fond rouge vif, qu'avec l'hémateine-éosine. D'autres fois, la surcharge grasseuse est *périportale*, elle est alors presque toujours constituée de grosses vésicules.

LA STÉATOSE EN BANDE est soit *périlobulaire*, soit *intermédiaire* ; il s'agit toujours de bulles de dimension moyenne ou grande, ordonnées de façon rectiligne sur une dizaine de cellules centrées sur un espace porte ou un tractus fibreux indice d'une région périlobulaire.

La topographie de la stéatose est à notre sens plus importante que sa morphologie. Entre les dimensions des vésicules et des bulles, il n'y a qu'une question de degré et il n'est d'ailleurs pas exceptionnel de voir dans un même champ voisiner des bulles de toute taille. La topographie est par contre, assez souvent bien schématisée ; retenons pour l'instant les grands types que nous avons signalés :

Stéatose parcellaire minime,

Stéatose massive,

Stéatose centrolobulaire en flaque,

Stéatose périlobulaire ou périportale en flaque ou en bande.

L'évolution de la stéatose sous l'action d'agents thérapeutiques variés est d'un réel intérêt.

Un premier type de stéatose est réversible par l'insuline. La stéatose insulino-sensible est *centrolobulaire*, il suffit souvent de quelques injections d'insuline pour la voir s'atténuer et disparaître. Ainsi, dans les comas insulino-prives, si on ne prélève pas le foie avant tout traitement insulinique, on a la surprise de trouver un foie histologiquement normal sans aucune enclave grasseuse.

Le deuxième type de stéatose résiste aux divers agents thérapeutiques (insuline et facteurs lipotropes) ; dans ce cas la stéatose est presque toujours *périphérique*. L'inefficacité des agents lipotropes (choline et méthionine) n'est pas pour nous surprendre ; même dans les observations de stéatose hépatique éthylique ou d'étiologie plus obscure, il est très malaisé d'apprécier l'influence thérapeutique des divers agents lipotropes. En effet, certains auteurs ont observé une disparition du dépôt lipidique après traitement par les agents antistéatogènes (BEAMS et ENDICOTT — BUCK — FRANKLIN, STEIGMAN et POPPER — VOLWILER, JONES et MALLORY — CACHERA, LAMOTTE et LAMOTTE-BARILLON). Mais les résultats les plus probants ont été obtenus chez des malades sevrés d'alcool et soumis à un riche apport protidique ... On peut donc se demander la part des facteurs lipotropes dans cette rétrocession. Quant à nous, nous ne sommes pas convaincus de l'efficacité des agents antistéatogènes chez l'homme adulte. Jamais nous n'avons vu regresser de façon indiscutable une stéatose hépatique par les seuls acides aminés spécifiques. Il n'en est pas de même chez l'enfant : en effet, par erreur diététique, peuvent être réalisés

des régimes, carencés électivement en méthionine et en choline qui n'existent dans le lait qu'en très faible quantité. La dyshépathie lipidogène de l'enfant est alors remarquablement curable par les mêmes agents qui avaient échoué chez l'adulte ; dans maintes stéatoses après toxicose, nous avons pu vérifier, par ponction-biopsie, la rétrocession et la disparition des dépôts lipidiques du foie (les observations suivies dans le service du Professeur CHAPTAL doivent être réunies et étudiées dans la thèse de notre ami JEAN). Si nous avons ouvert cette longue parenthèse sur l'efficacité éventuelle des agents lipotropes chez l'homme, c'est pour insister sur les différences qui opposent stéatose humaine et stéatose expérimentale. *Si on excepte la stéatose du petit enfant, il est évident en effet que la stéatose humaine n'est qu'exceptionnellement carentielle.* Dans le diabète, on a toute raison de penser qu'il ne s'agit pas d'une stéatose carentielle, aussi n'y a-t-il rien d'étonnant de voir échouer les agents antistéatogènes. Quels que soient les mécanismes en cause, il convient de bien différencier parmi les stéatoses diabétiques ; celles qui sont sensibles à l'insuline, et à l'inverse celles qui résistent et à l'insuline et aux agents lipotropes.

La valeur physio-pathologique de la stéatose est en effet bien différente dans l'un et l'autre cas :

Dans la stéatose insulino-sensible, la localisation centro-lobulaire est la preuve d'un trouble du « turnover » des lipides plus que d'une erreur de synthèse ou de métabolisme : rappelons que l'insuline, après avoir transformé les glucides en lipides, sert à leur transport vers les organes de réserve ; que subitement elle disparaisse ou qu'elle manque, les lipides encombrant le foie, tout comme dans une intoxication aiguë (chloroforme, tétrachlorure de carbone) où nécrose et stéatose débutent par les régions centro-lobulaires. Si l'hormone langheransienne est à nouveau injectée, les régions centro-lobulaires se vident les premières de lipides, et on peut, comme dans notre observation N° 31, constater alors seulement une stéatose strictement intermédiaire. Lorsque la ponction est effectuée plus tardivement encore, toute trace de stéatose disparaît et le foie, grasseux insulinoprive quelques heures auparavant, redevient un foie normal par son aspect histologique et ses appréciations histo-chimiques. Le terme, « *stéatose de stase* », définit parfaitement cette variété.

La stéatose fixe, résistant aux thérapeutiques, presque toujours péri-lobulaire est d'interprétation plus difficile : elle est très différente de la précédente, puisque l'insuline ne la fait pas disparaître. Il est peu probable qu'elle soit sous la dépendance d'un dysfonctionnement protidique initial puisque régime hyperprotidique et agents lipotropes ne la modifient pas. On ne peut donc lui reconnaître une origine ni glucidique ni protidique ; il est assez logique de l'interpréter comme un dysfonctionnement métabolique lipidique et *la localisation péri-lobulaire plaide pour une surcharge lipidique d'apport.* Il serait en effet illogique d'appeler « dégénérescence », cette infiltration de graisse. Elle n'a aucun des caractères d'une dégénérescence : les manifestations cliniques associées, les constatations histologiques, l'absence d'évolution ultérieure péjorative, sont autant d'éléments qui montrent que le foie n'est pas défailant

mais qu'il est plutôt en hyperfonctionnement : il réussit en effet à métaboliser presque tous les lipides qui lui sont amenés en excès ; seuls « apparaissent » les tout derniers arrivés, ceux qui encombrant encore les régions périphériques (Observation N° 8). Dans quelques cas, chez des gens âgés notamment (Observation N° 26, N° 38, etc...) lorsque cette hyperactivité hépatique n'est plus possible, l'infiltration grasseuse du foie devient massive, très importante, car les apports débordent les capacités fonctionnelles de la glande.

Par des voies très différentes, nous rejoignons donc les idées de SOSKIN qui estime que, dans le diabète, l'hyperhépathie est presque de règle. *La stéatose est bien ici le témoin objectif organique d'un trouble lipidique.* Nous voyons-là s'ébaucher le diabète glucido-lipidique ; nous y reviendrons dans un instant.

L'interprétation d'une *stéatose parcellaire minime* est plus délicate ; malgré sa discrétion, elle est souvent le témoin d'un *dysfonctionnement hépatique plus grave*. Ici encore se révèle avec une netteté éclatante, la discordance entre la fonction et l'histologie : à des lésions minimes, correspondent des fonctions très troublées.

La stéatose hépatique dans le diabète sucré est très fréquente, elle est en général bien systématisée :

— *La stéatose de stase centro-lobulaire est insulino-sensible ;*

— *La stéatose de surcharge péri-lobulaire ou massive est résistante à l'insuline et aux facteurs lipotropes ;* elle suppose un stimulus lipodrotrope probablement d'origine hypophysaire ;

— *La stéatose de dégénérescence, parcellaire diffuse,* est d'origine vraisemblablement toxique ;

— *La stéatose massive diffuse* peut être l'aboutissant d'une des formes précédentes.

Les lésions histologiques élémentaires ne s'associent pas, au hasard, dans le diabète sucré, elles se groupent pour former des types bien isolés qui maintenant nous sont devenus familiers.

V. — PRINCIPAUX TYPES DE FOIE DIABÉTIQUE

Les lésions histologiques sont un peu différentes avant et après insulinothérapie ; nous les envisagerons à chaque stade dans tous les groupes.

Premier type :

— AVANT INSULINOTHÉRAPIE.

La seule anomalie décelable est une *stéatose parcellaire discrète* à grosses ou à petites vacuoles et à prédominance nettement *centro-lobulaire*. Parfois, mais de façon très inconstante, existe une surcharge pig-

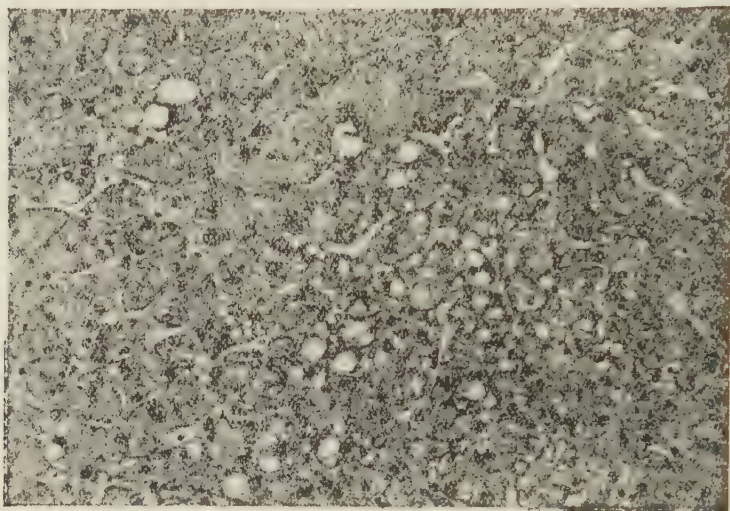


FIG. 1

Diabète pancréatoprive avant traitement insulinique : *stéatose centro-lobulaire* (cliché Presse Médicale).

mentaire dans la même zone. Les noyaux des cellules hépatiques ont un aspect normal et ne sont nulle part vacuolaires. Le rapport nucléo-plasmatique est sensiblement normal.

— APRÈS INSULINOTHÉRAPIE.

L'aspect histologique est celui d'un *foie normal* : la stéatose centrolobulaire a disparu ; la surcharge pigmentaire persiste ; cependant les cellules hépatiques ont un aspect anormal : elles sont turgescentes comme si elles étaient gonflées et paraissent tassées les unes contre les autres ; les sinusoides sont aplatis et très étroits, comme étouffés par les cellules parenchymateuses. Les noyaux sont petits, souvent à tendance picnotique. Le rapport nucléo-plasmatique est donc bas. *Cet aspect en cellules végétales rappelle celui de la polycorie glycogénique*. De fait, au cours des traitements insuliniques, la charge glycogénique est toujours abondante, comme nous le verrons tout à l'heure. Cet aspect est stable quel que soit le taux de la glycémie concomittante.

En définitive, dans ce premier type, les lésions observées sont minimales ; *en pratique la seule lésion, la stéatose, disparaît après insulinothérapie* : le foie prend alors une structure normale ; dans quelques cas, surtout après traitement insulinothérapique ou très intense ou très prolongé, il revêt un aspect polycorique caractéristique.

Dans ce premier groupe nous comptons sept diabétiques (21 %). Nous trouvons indistinctement des diabètes de jeunes (3 cas), d'adultes (3 cas), de gens âgés (un cas) ; des diabètes d'apparition très récente (moins d'un mois, 3 cas), d'apparition récente (quelques mois, 2 cas), d'apparition ancienne (plus de 10 ans, 2 cas). Comme élément étiologique, il existe deux fois une maladie ourlienne dans les semaines qui ont pré-

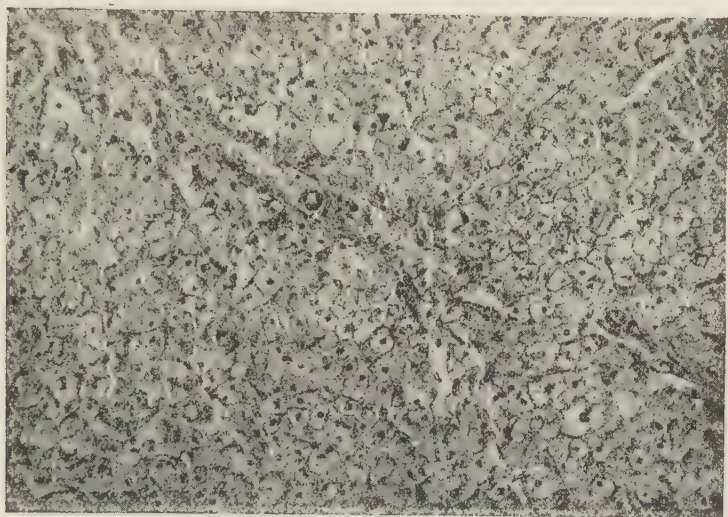


FIG. 2

Diabète pancréatoprive après traitement insulinique : disparition de la stéatose ; cellules hépatiques de grande dimension et à petit noyau (aspect polycorique) (Cliché Presse Médicale).

cédé le diabète, et une fois, un an avant ; il ne semble pas qu'il y ait de relations avec les grandes étapes de la vie endocrinienne (croissance, puberté, grossesse, ménopause, andropause, etc ...).

A l'examen clinique on note : deux fois, une hépatomégalie ; une fois, une aréflexie tendineuse ; une fois, une furunculose ; une fois, une tuberculose ; jamais de syndrome vasculaire. Dans l'ensemble, il n'existe donc aucun trait clinique bien caractéristique. Sans insuline, le diabète évolue toujours vers l'acidose ; mais, convenablement traité, il est remarquablement influencé et en général équilibré avec des doses oscillant autour de 30 à 60 unités par 24 heures pour un régime à 150 grs d'hydrates de carbone.

En conclusion, ce premier groupe comprend des diabètes non compliqués à tendance acidotique, mais insulinosensibles. Les lésions histologiques du foie sont des lésions d'insuffisance insulinique, elles rappellent tout à fait celles du diabète pancréatoprive expérimental ; les doses d'insuline sont les mêmes que pour compenser le diabète par pancréatectomie de l'homme. Tous ces malades font partie du groupe des « diabètes glucidiques » isolé après exploration fonctionnelle du foie.

Deuxième type :

Dans ce groupe, l'insulinothérapie n'entraîne que des modifications mineures.

— AVANT INSULINOTHÉRAPIE.

Le grand caractère distinctif tient à l'existence de très nombreux noyaux vacuolaires répartis de façon diffuse sans topographie systématisée. On peut observer mais moins fréquemment, une très légère stéatose centro-lobulaire avec surcharge pigmentaire. Le rapport nucléo-plasmatique est variable, parfois normal, souvent abaissé, mais jamais accru.

— APRÈS INSULINOTHÉRAPIE.

Les noyaux vacuolaires persistent sans aucun changement ; cependant au cours de traitements insuliniques intenses, aboutissant à l'hypogly-

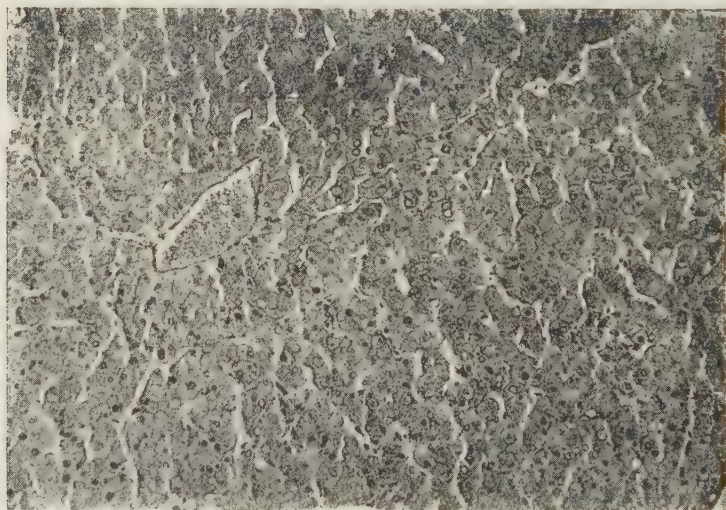


FIG. 3

Diabète stéroïdien : absence de stéatose, très nombreux noyaux vacuolaires, rapport nucléo-plasmatique bas (cliché Presse Médicale).

cémie et au coma, les noyaux vacuolaires peuvent disparaître (observations N° 15, 25). La stéatose centro-lobulaire se nettoie très vite sous insuline ; la surcharge pigmentaire ne subit aucun changement.

En définitive, le deuxième groupe se caractérise par la présence de nombreux noyaux vacuolaires, sans stéatose insulino-résistante.

Ce groupe comprend dix malades (28 %) ; le diabète est apparu dans le jeune âge avant la puberté (2 cas), à l'âge critique de la ménopause (entre 45 et 49 ans, 5 cas), à un âge plus avancé (entre 50 et 69 ans, 3 cas). Chez tous nos malades, la biopsie a été réalisée depuis quelques mois jusqu'à 14 ans après les premiers symptômes du diabète. Dans tous les cas l'aspect est le même : l'ancienneté du diabète n'a pas d'influence sur les lésions histologiques du foie.

Chez ces 10 malades nous trouvons des signes cliniques de dysendocrinie manifeste : Un enfant est porteur d'un syndrome de MAURIAC typique, un autre d'un syndrome de MAURIAC sans hépatomégalie, c'est-à-dire d'un diabète grave avec obésité, et nano-infantilisme. Parmi les cinq malades de 45 à 50 ans, on compte quatre femmes et un seul homme ; chez la femme, on assiste à la succession suivante des symptô-

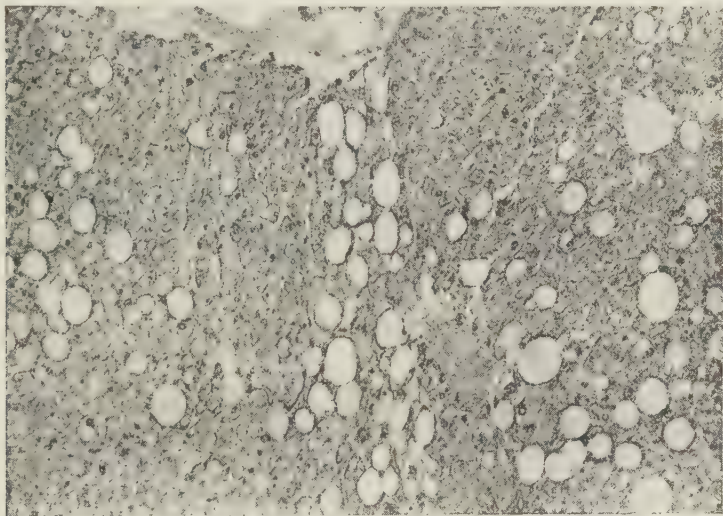


FIG. 4

Diabète stéroïdien, avant traitement insulinique : très nombreux noyaux vacuolaires, stéatose centro-lobulaire (très inconstante, elle regresse toujours avec l'insuline) (Cliché Presse Médicale).

mes : obésité, quelques années après hypertrichose faciale d'intensité très variable n'aboutissant pas nécessairement à la « femme à barbe », en troisième lieu ménopause prématurée ; enfin le diabète apparaît soit avec la ménopause, soit plus volontiers dans les années qui suivent. Chez les trois malades âgés (3 femmes), on retrouve les mêmes symptômes de dysendocrinie, mais plus ou moins atténués.

Parmi les complications des diabètes de ce groupe, il faut faire une mention toute spéciale, en raison de leur fréquence, aux *complications vasculaires* ; sur huit malades adultes, cinq présentaient des signes d'artérite périphérique ou viscérale ; chez quelques uns l'artérite a même précédé de quelques années le diabète.

Si on étudie le syndrome humoral diabétique, enfin, on constate que dans l'ensemble *le diabète est bénin*, que souvent, même sans insuline, il est bien supporté, et qu'il ne donne pas spontanément amaigrissement et acidose ; si l'insulinothérapie est instituée, de petites doses (20 unités)

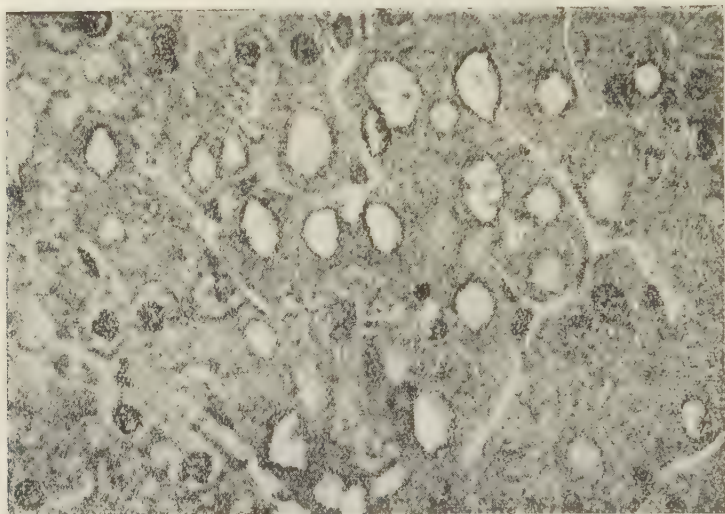


FIG. 5

Diabète stéroïdien : Noyaux vacuolaires, vus à un fort grossissement (cliché Presse Médicale).

stabilisent le diabète. Mais par contre le malade est très fragile, et il suffit d'un incident quelconque, d'un « stress », pour qu'apparaisse une *décompensation rapide* avec acidose et souvent même un *coma avec néphrite* (2 cas). Le coma est souvent réversible par l'insuline ; il n'en est pas toujours ainsi de la néphrite.

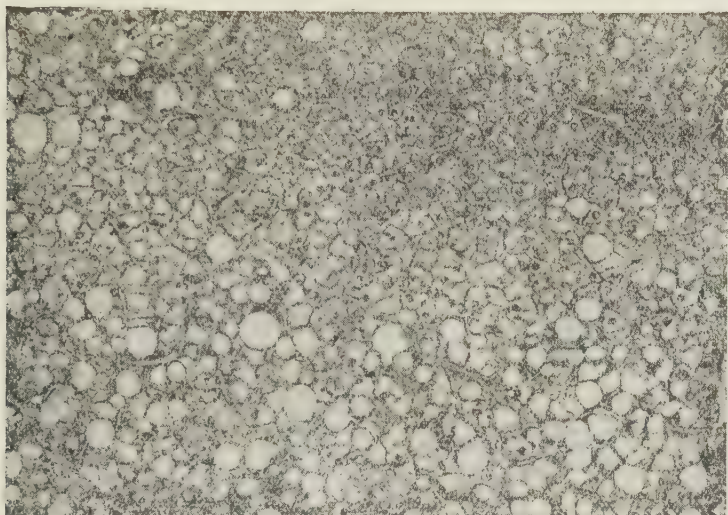
En conclusion, dans ce groupe, *le diabète apparaît volontiers aux dates critiques de la vie hormonale* : chez l'homme, au moment de la croissance ; chez la femme, à la ménopause. Il est accompagné des signes endocriniens certains ; il reste bénin longtemps, mais se décompense facilement. C'est un diabète protido-glucidique puisqu'il est accompagné de nombreux noyaux vacuolaires. Les explorations fonctionnelles du foie donnent des réponses du même type, nous les avons déjà étudiées. Les signes cliniques, la benignité du diabète, les signes hépatiques, la comparaison avec les diabètes expérimentaux autorisent le rapprochement avec les diabètes initialement surrénaliens.

Troisième type :

Dans ce groupe encore, l'insulinothérapie n'amène pas de modifications notables des lésions histologiques du foie.

— AVANT INSULINOTHÉRAPIE.

La stéatose est constante, la région péri-lobulaire est toujours infiltrée de vésicules graisseuses : quelquefois les zones centro-lobulaires le

**FIG. 6**

Diabète hypophysaire : stéatose importante péri-lobulaire insulino- et lipotrope-résistante, quelques noyaux vacuolaires (cliché Presse Médicale).

sont également ; d'autres fois enfin, *la stéatose est diffuse et massive*. Les *noyaux vacuolaires sont assez nombreux*. Le rapport nucléo-plasmatique est très difficile à apprécier, il est très différent d'un lobule à un autre.

— APRÈS INSULINOTHÉRAPIE.

La stéatose péri-lobulaire persiste absolument inchangée ; la stéatose centro-lobulaire disparaît intégralement ; quand la stéatose est diffuse, elle peut s'atténuer dans les zones centrales et intermédiaires. Les noyaux vacuolaires ne subissent aucun changement,

Les lésions caractéristiques de ce groupe sont donc la stéatose péri-lobulaire, insulino-et-lipotroporésistante, et la présence de quelques noyaux vacuolaires.

Quatorze malades font partie de ce groupe (40 %) : deux enfants, trois adolescents, un adulte, quatre malades de la cinquantaine (trois femmes, un homme), quatre âgés de plus de 55 ans (55 à 77 ans). Les lésions du foie s'observent aussi bien dans les diabètes d'apparition très récente, que dans les diabètes très anciens (23 ans après le début).

Les caractères cliniques ne sont pas toujours aussi stéréotypés que dans le deuxième groupe : des deux enfants, l'un présente un syndrome de MAURIAC typique, l'autre un syndrome de MAURIAC mais sans hépatomégalie ; chez les trois adolescents, on note un syndrome de dysfonctionnement hypophysaire précis ; chez les autres malades, on ne note parfois aucun signe de dysendocrinie ; quelquefois existe une obésité sans

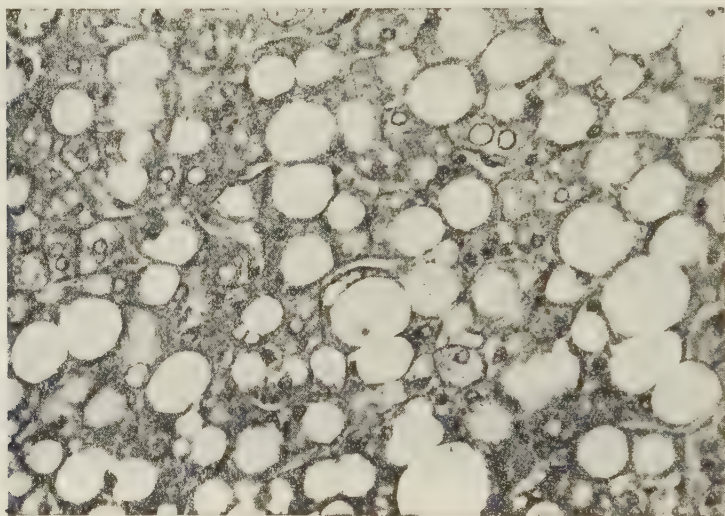


FIG. 7

Diabète hypophysaire et stéroïdien : stéatose massive insulino- et lipotropo-résistante. Nombreux noyaux vacuolaires (cliché presse Médicale).

hypertrichose. Les complications les plus fréquentes sont les complications vasculaires (5 cas), nerveuses (2 polynévrites), rénales (2 cas) et rétiniennes (un cas). Quant au syndrome diabétique, il revêt deux aspects : soit une *forme bénigne* bien tolérée sans insuline, ou encore vite équilibrée avec de faibles doses d'insuline (20 unités par jour) ; soit une *forme grave* qui nécessite des doses importantes d'insuline (jusqu'à 100 unités par jour dans certains cas). De telles doses supposent l'existence d'une substance contra-insulinique.

En conclusion dans ce groupe il n'existe aucun point de repère très précis ; le diabète se rencontre à tout âge, il n'y a pas en général de caractère clinique très évocateur ; toutes les complications sont possibles, le diabète enfin peut être ou bénin ou très grave. Les lésions histologiques du foie sont

en faveur d'un dysfonctionnement lipido-glucidique ; les explorations fonctionnelles du foie donnent deux types de réponse : soit le type lipido-glucidique, soit le type lipido-protido-glucidique. La diffusion et le polymorphisme des traits cliniques, le type du diabète, la comparaison avec les résultats expérimentaux, font suspecter dans un très grand nombre de cas un stimulus hypophysaire initial.

Quatrième type.

Les lésions histologiques du foie sont mineures, et consistent en une *anisocaryose*, en une *stéatose parcellaire* à grosses ou à petites vacuoles ; la *stéatose* n'est pas influencée par l'insuline. Le rapport nucléo-plasmatique est très élevé. Ces lésions minimes vont avec une exploration fonctionnelle paradoxalement très anormale : le contraste fonctionnel et histologique mérite d'être souligné.

Trois malades (7 %) se rangent dans ce groupe : le diabète, dans ce cas, est très curieux ; il est *aigu, très brutal d'apparition*. Le malade

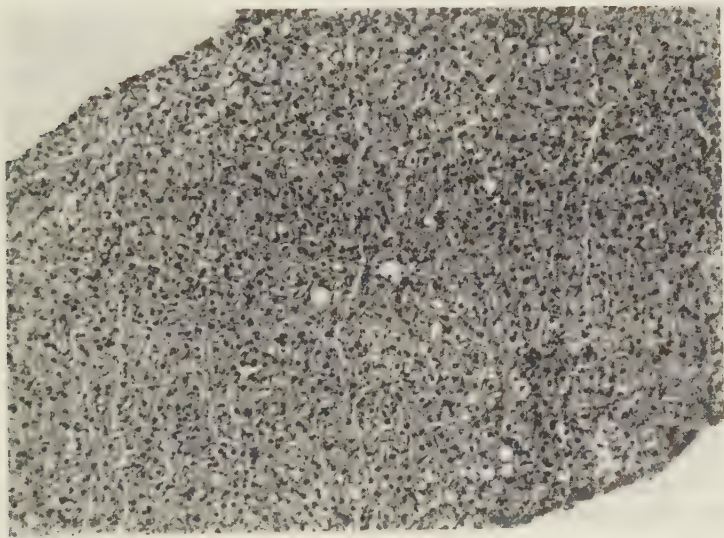


FIG. 8

Diabète probablement toxique : anisocaryose, stéatose parcellaire minime mais diffuse, non systématisée.

peut dire le jour et souvent même le moment exact de la journée où ont commencé pour la première fois polyurie et polydypsie. La glycosurie est de plusieurs centaines de grammes par jour, la polyurie, de plusieurs litres ; l'hyperglycémie est très modérée, l'insuline ne réduit jamais parfaitement le diabète, même avec des doses très importantes. On a l'impression que le diabète sucré évolue avec un diabète rénal et un diabète

insipide. La brutalité d'apparition, le polymorphisme syndromique, le tropisme polyviscéral, le foie histologique permettent, à notre sens, le rapprochement avec certains diabètes toxiques expérimentaux, en particulier avec le diabète alloxanique. Voilà un fait curieux, l'intro-mission en pathologie humaine de diabètes toxiques. Le mécanisme en reste obscur, mais tout plaide en faveur d'une erreur de métabolisme aussi inopinée qu'inattendue, et il est difficile d'expliquer les faits autrement que par un facteur toxique. Pour l'instant enregistrons ces données, nous y reviendrons ultérieurement.

L'étude histologique du foie permet mieux que toute autre méthode d'exploration fonctionnelle d'apprécier les dysfonctionnements métaboliques dans le diabète sucré. Le foie reste en effet un des grands centres métaboliques de l'organisme. Dans le diabète sucré expérimental il est classique d'étudier en parallèle les métabolismes périphérique et hépatique ; c'est dire l'importance qu'accordent encore au foie tous les physiologues et les expérimentateurs. La ponction-biopsie est un moyen d'exploration incomparable puisqu'elle met à la disposition du clinicien un fragment de parenchyme suffisant pour fixer le sens des déviations hépatiques.

L'étude systématique que nous avons menée dans le diabète sucré, confirme pleinement ce que l'exploration fonctionnelle nous laissait suspecter, c'est-à-dire *la pluralité du diabète sucré cryptogénétique de l'homme*. D'une étude systématique portant sur une quarantaine de diabétiques, nous avons isolé quatre grands types de foie diabétique :

1° Diabète avec stéatose centro-lobulaire insulino-sensible, d'origine certainement insulino-prive.

2° Diabète avec noyaux vacuolaires, stéatose facultative toujours centro-lobulaire et insulino-sensible ; ce type laisse prévoir un trouble protido-glucidique et très certainement une origine surrénalienne.

3° Diabète avec quelques noyaux vacuolaires et stéatose périlobulaire insulino et lipotrope-résistante et de façon inconstante stéatose centro-lobulaire insulino-sensible. Ici, très probablement un stimulus hypophysaire explique le dysfonctionnement protido-lipido-glucidique.

4° Diabète avec lésions histologiques mineures difficiles à intégrer dans un des grands types principaux ; l'origine toxique est ici à discuter

Le concept vieilli « d'insuffisance hépatique » doit cesser d'être perpétué à propos du diabète sucré. Le foie n'est pas insuffisant, mais son fonctionnement est perturbé : il faut chercher à préciser le sens du dysfonctionnement, ainsi peut-être l'étiologie du diabète sucré se précisera-t-elle et les mécanismes physio-pathologiques cesseront-ils de rester obscurs. C'est à ce problème que nous nous sommes attaché ; nous proposons une interprétation qui, se basant sur des faits expérimentaux et humains, paraît bien correspondre à la vérité « actuelle », en matière de diabète sucré cryptogénétique.

BIBLIOGRAPHIE

1. -- ADELSBERG D. et PORGES D. Zur theorie und praxis des kurativen diabetesbe. *Klin. Wehnsch.* 5. 1451. 1926.
2. -- ASKANASY M. et HUEBSCHMANN P. Uber Glycogenschwellung der Leberzellkerne besonders bei Diabetes. *Zbl. Path.* 18. 16. 641. - 44.1907.
3. - BEAMS A. J. et ENDICOTT E. T. Histologic changes in the liver of patients with cirrhosis treated with methionine. *Gastroenterology* 9. 718. 1946.
4. - BRIAN E. V., SCHECHTER A. J. et PERSONS E. L. Unusual glycogen storage in case of diabetes mellitus. *Arch. int. med.* 59. 685. 1937.
5. - BUCK R. E. Observations on alcoholic fatty liver the use of interval needle biopsy and liver function tests. *J. Lab. Clin. med.* 33. 555. 1948.
6. — CACHERA R., LAMOTTE M., LAMOTTE-BARRILLON S. Etude clinique biologique et histologique des stéatoses du foie. *B. M. Soc. Med. Hop. Paris* 24 février 1950.
7. - CACHERA R., LAMOTTE M., LAMOTTE-BARRILON S. L'évolution des stéatoses du foie contrôlée par ponction biopsie. *ibid.*
8. CAZAL P. La ponction biopsie du foie. Vigot éd. 1949. 106 p.
9. -- CHABROL E. T. Les ictères. Masson édit. Paris 1932.
10. - COPPO M., SILVESTRONI E., D'ERAMO N. Osservazioni istopatologiche sull' epatopatica trofopatica sperimentale. (Nota I) *Archivio per le scienze méd.* LXXIII. 86 /5. 373-387. Novembre 1948.
11. - DALOUS, FABRE et VALDIGUIE. Contribution à l'étude des hépatites diabétiques. *Progrès méd.* 16. 637-641. 18 avril 1936.
12. - DAVID W. D., SCOTT R. W., LUND H. Z. Needle biopsy of the liver. *Am. J. med. sc.* 212. 449. 1946.
13. - DEANE H. W. Etude histologique. *Anat. record.* 88. 39-65. et 161-173. 1944.
14. - DIERYCK J. et ALBOT G. Exploration fonctionnelle du foie et méthode histobiologique. *Arch. Mal. Appar. digestif.* 37. 87. 1947.
15. -- DRAGSTEDT L., VERMEULEN C., GOODPASTURE C., DONAVAN P. et GEER W. Lipocain and fatty infiltration of the liver in pancreatic diabetes. *Arch. int. med.* 64. 1017. 1939.
16. - FISHER N. F. Attempts to maintain life of totally pancreatomized dogs indefinitely by insulin. *Am. J. Physiol.* 67. 634. 1924.
17. - FRANKLIN M., POPPER H., STEIGMANN Fr., KOZOLL D. D. Relation between structural and functional alterations of the liver. *J. Lab. clin. med.* 33. 435. 1948.
18. - GRAYSEL H. G. et RADWIN L. S. Hepatomegaly in juvenile diabetes mellitus treated with pancreatic extracts. *Am. J. of diseases of children.* 56. 22. 1938.
19. - HILDES J. A., SHERLOCK Sh. et WALSH V. Liver and muscle glycogen in normal subjects in diabetes mellitus and in acute hepatitis. *Clin. Science.* 7. 287. 1949.

20. - HIMSWORTH H. P. The liver and its diseases. Blackwell ed. Oxford 1948.
21. - HOFFBAUER F. Needle biopsy of the liver. *J. A. M. A.* 134. 666-670. 1947.
22. - JOSLIN E. P. The treatment of diabetes mellitus. Lea et Febri-ger. Philadelphie. 1947.
23. - JUSTIN-BESANCON L., LAMOTTE-BARILLON S. et BARBIER P. Essai de confrontations cliniques, biologiques et histologiques dans quelques maladies du foie. *Sem. Hop. Paris.* 41. 1941. 1960, 2 juin 1950.
24. - KRAKOWER C. The lipoid factors in glycogen storage diseases. *Arch. Int. med.* 64. 787. 1939.
25. - KRARUP N. B. et IVERSEN P. Enlargement of the liver in diabetes mellitus. *Acta med. Scand.* Vol. CV/V-VI. 433. 1940.
26. — LABBE M., BOULIN R. et BALMUS G. Lésions du foie dans 4 cas de comas diabétiques insulino-résistants. *Pres. med.* Juillet 1935.
27. — LANGERON M. Précis de microscopie. Masson et C^o 1942. 1340 p.
28. — LEVENE P. A., MIKESKA L. A. et MORI T. On the carbohydrate of thymonucleic acid. *J. Biol. chem.* 85. 785-87. 1930.
29. — LISON L. Histochimie animale. Méthodes et problèmes. Gauthier-Villars éd. 1936. 320 p.
30. — MARBLE A., WHITE P., BOGAN I. K., SMITH R. M. Enlargement of the liver in diabetic children. *Arch. Int. med.* 62. 740. Novembre 1938.
31. - NOEL R. Recherches histophysiologiques sur la cellule hépatique des mammifères. *Arch. Anat. Micros.* 19. 1. 1923.
32. — POPPER H., STEIGMANN F., MEYER K. A., KOZOLL D. D. et FRANKLIN. Correlation of liver function and liver structure. *Am. J. Med.* 6/3. 278-291. Mars 1949.
33. — RATHERY F. Le diabète sucré. Baillière 1934-1936.
34. - - SHERLOCK Sh. Aspiration biopsy of the liver. *Lancet* 397. 401. 1945.
35. — SHERLOCK Sh. Biochemical investigation in liver disease. Some correlations with hepatic histology. *J. Path. and. Bacter.* 58. 523. 1946.
36. — SHERLOCK Sh. Effet of undernutrition in man on hepatic structure and function. *Nature* 16. 604. 1948.
37. — STETSON R. P. et OHLER W. R. H. Hepatomegaly and jaundice in a juvenile diabetic. *New England J. Med.* 217. 627. Octobre 1937.
38. — STOWELL R. E. Les acides nucléiques et les transformations cytologiques dans la régénération du foie du rat. *Archives of pathology.* 2. 164-178. août 1948.
39. - - VALDIGUIE P. Contribution à l'étude du métabolisme des corps cétoniques. Thèse Toulouse 1934.
40. - - VOLWILER W., JONES C. M. et MALLORY T. B. Criteria for the measurment of results in treatment in fatty cirrhosis. *Gastroenterology* 11. 164. 1948.

CHAPITRE IX

GLYCOGÈNE HÉPATIQUE

L'appréciation de la charge glycogénique du foie tient dans l'étude des diabètes expérimentaux une grande place. Nous avons, dans la première partie de ce travail, relaté sinon tous les travaux qui s'attachent à cette question, du moins les plus importants et nous avons vu, chemin faisant, que tous les diabètes étaient loin d'avoir la même expression hépatique. Il est curieux d'opposer à cette masse importante de documents, un tout petit nombre de faits précis en pathologie humaine. Cela tient en partie aux difficultés inhérentes à l'abord direct du foie *in vivo* avant l'ère de la ponction-biopsie, en partie au peu de précisions des recherches nécropsiques du glycogène. La charge glycogénique n'est pas, comme nous le verrons, stéréotypée dans tous les diabètes sucrés ; ce manque d'uniformité mérite donc qu'on s'y arrête. Il n'est pas inutile auparavant de faire un rappel succinct de la teneur normale du foie en glycogène.

I. TENEUR EN GLYCOGÈNE A L'ÉTAT NORMAL

La recherche du glycogène comporte un certain nombre de difficultés, différentes « *post mortem* » et « *in vivo* ».

Documents nécropsiques.

Le glycogène disparaît très vite des cellules hépatiques si bien qu'après 12 à 14 heures, on n'en retrouve plus que des traces infimes (BURGHARD et KAYSER). La principale difficulté de l'étude nécropsique tient à la rapidité de la glycogénolyse ; des *autopsies très précoces* s'imposent donc pour que cette recherche ait quelque valeur. Les taux physiologiques sont cependant très élastiques : après une mort brutale, il varie, chez l'adulte, de 1,56 à 6,17 % de tissu frais (POPPER et WOSASEK) et, chez l'enfant, de 0,10 à 6,17 % (VAN CREVELD, BURGHARD, MANTON et

LOWMANN). Le glycogène apparaît sur les coupes histologiques, après coloration spéciale par le carmin de Best par exemple, sous forme de granulations, de bâtonnets, de figures réticulées, ou même sous une forme diffuse rouge vif. Il se localise toujours dans le cytoplasme, jamais dans le noyau ; *la répartition est uniforme dans le lobule hépatique ou prédomine dans les régions centro-lobulaires* ; à l'opposé, la prépondérance péri-lobulaire est l'indice d'une fonction glycogénique troublée (EGER et KLARNER). Toutefois l'appréciation histologique ou chimique du glycogène n'est que très rarement relatée dans les protocoles d'autopsie.

Documents biopiques.

In vivo, l'entrave n'est plus à l'autolyse cadavérique mais à l'exiguïté des fragments prélevés. Seuls des microdosages chimiques sont possibles, aussi les risques d'erreur sont considérables ; quelques auteurs cependant ont mené à bien de tels dosages : HILDES, SHERLOCK et WALSHE, chez 19 malades hospitalisés pour des affections très variées, mais exempts de tout dysfonctionnement hydro-carboné, ont dosé le glycogène sur des microfragments recueillis par ponction-biopsie, le taux varie de 0,95 à 4,1 % ; le taux moyen est de 2,15 %. Dans tous les cas, le foie est indemne de toute lésion histologique. Chez deux sujets normaux, deux biopsies à une heure d'intervalle ont montré des taux sensiblement identiques : 1,11 %, 1,16 % et 0,90 %, 0,78 % ; mais les auteurs ne tiennent pas suffisamment compte du régime alimentaire et de l'horaire des repas. MAC INTYRE — PEDERSON et MADDOCK ont noté des taux de 1,21 à 6,31 % (en moyenne 3,15 %), chez 10 sujets au cours de laparotomie-biopsies : une charge de cette importance dépend très certainement des thérapeutiques pré-opératoires. BONDY *estime que les limites extrêmes sont comprises entre 2,8 et 4,7 %*. Devant les difficultés des dosages chimiques, certains auteurs se sont adressés aux méthodes histo-chimiques qui ne peuvent donner, bien entendu, qu'un ordre de grandeur très approximatif. BERINGER, chez deux de ses collaborateurs, après vingt-quatre heures de jeûne, a trouvé une charge glycogénique faible. Nous avons étudié, par la technique de Best et dans les conditions expérimentales que nous précisons plus loin, le glycogène chez des sujets normaux :

Après 18 heures de jeûne, la charge glycogénique est d'intensité moyenne ; sa répartition, uniforme et homogène à l'intérieur des lobules.

Après injection intra-veineuse d'insuline (20 U, 20 min. avant la ponction-biopsie) la charge glycogénique devient très nettement irrégulière : nulle dans la région périphérique, absente ou presque autour des veines centro-lobulaires.

Après injection de sérum sucré hypertonique, à 50 % (300 cc) le glycogène est très abondant, peut-être plus abondant dans les régions péri-portales que dans les régions centro-lobulaires.

Ces quelques précisions sur la teneur, la distribution, les qualités du glycogène du foie, aideront à mieux interpréter les anomalies observées chez les diabétiques. A l'état normal, la répartition est toujours homogène, souvent uniforme, elle peut cependant prédominer dans les régions périportales, après apport d'hydrates de carbone.

II. — GLYCOGÈNE HÉPATIQUE DANS LE DIABÈTE SUCRÉ. RECHERCHES ANTÉRIEURES

Les documents nécropsiques ne sont pas exceptionnels ; il n'en est pas de même des études *in vivo* : les faits rapportés sont rares, ils ont trait, la plupart, à des cas isolés, mais non à des travaux d'ensemble.

Documents nécropsiques.

Certains auteurs, tels POPPER et WOZASEK, ont été surpris de trouver, chez des malades décédés de *coma diabétique* des quantités très importantes de glycogène dans le foie ; dans de tels cas, il faut incriminer, peut-être, les thérapeutiques insulinique et sucrée, instituées contre le coma.

Cependant, avant l'ère de l'insuline, LEPINE avait déjà signalé des quantités importantes de glycogène dans le foie d'un diabétique mort seulement depuis quelques heures. A l'opposé, les constatations de VON NOORDEN, dont beaucoup sont antérieures à la découverte de l'insuline, vont à l'encontre de celles de POPPER et de LEPINE : dans des diabètes graves le foie était absolument vide de glycogène.

NAUNYN, comme VON NOORDEN, a trouvé une proportion infime de glycogène dans un prélèvement effectué demi-heure seulement après la mort.

Chez l'enfant, les observations publiées ne sont guère plus nombreuses : BRIAN, SCHECHTER et PERSONS ont signalé une surcharge en glycogène importante chez un jeune malade, malgré des doses très moyennes d'insuline. MARBLE, WHITE, BOGAR et SMITH — DUPERIE et MAUPETIT — VOHLWILL, FRIEDMAN, etc... ont observé des surcharges de glycogène associées ou non à des infiltrations de graisse dans des diabètes sévères traités par des doses massives d'insuline.

JOSLIN relate, dans son traité, les résultats d'ensemble des études nécropsiques de WARREN et signale que la surcharge en graisse presque constante, peut aller de pair avec une charge glycogénique normale ou accrue.

Cette simple énumération des quelques rares faits relatés dans la littérature, fait comprendre aisément le peu d'intérêt que les cliniciens ont prêté à l'étude du glycogène du foie. *Les résultats les plus contradic-*

toires ont été publiés ; aucun n'apportait après la mort d'éléments nouveaux pour préciser le diagnostic ou pour éclairer le mécanisme physiopathologique du diabète sucré : il n'y a donc rien d'étonnant que cette recherche ait été vite délaissée. De plus l'interprétation des documents nécropsiques est difficile car il faut, dans un taux donné, faire la part de l'autolyse cadavérique et des thérapeutiques sucrée et insulinique qui ont précédé la mort : ce n'est pas toujours chose facile.

Documents biopsiques.

Ils sont encore plus rares : KRARUP et IVERSEN, dans deux diabètes juvéniles, ont signalé une teneur cytoplasmique en glycogène subnormale, mais aussi « la présence de glycogène dans le nucléole des cellules hépatiques ». Après traitement diététique par le régime seul, la teneur en glycogène n'était pas modifiée, et les noyaux renfermaient toujours du glycogène.

STETSON et OHLER, chez un enfant diabétique âgé de 12 ans et porteur d'une hépatomégalie fébrile accompagnée de splénomégalie, d'ascite et d'ictère, ont observé une surcharge glycogénique cytoplasmique sans infiltration graisseuse.

JOSLIN signale, chez une femme de 34 ans, une teneur très élevée du foie en lipides (12 %) et en glycogène (10 %) ; le fragment hépatique avait été prélevé fortuitement à l'occasion d'une laparotomie. JOSLIN pense que le traitement à l'insuline-protamine-zinc, peut très bien être la cause de cette surcharge glycogénique.

BONDY et SHELDON ont pu noter dans un coma diabétique un taux initial très bas de glycogène ; ils l'ont suivi par ponction biopsie et l'ont vu se reconstituer au fur et à mesure de l'amélioration clinique.

HOUE fait état de cinq observations seulement de syndrome de MAURIAC, où la surcharge glycogénique hépatique ait été réellement vérifiée.

Tout récemment enfin, MM. JUSTIN-BESANCON, S. LAMOTTE-BARRILLON et BARBIER, ont rapporté les constatations histologiques faites chez 7 diabétiques. Ils confirmaient les faits rapportés par les auteurs précédents.

Ces quelques observations trop isolées, trop fragmentaires, ne permettent pas de se faire une idée sur le fonctionnement et la teneur glycogénique du foie dans le diabète humain.

Deux études étrangères, menées conjointement, se sont efforcées d'aborder le problème en étudiant systématiquement le foie dans le diabète sucré. Nous les résumons succinctement :

— BERENGER (Vienne), chez vingt diabétiques graves, a étudié sur coupes histologiques colorées au carmin de Best, le glycogène du foie : la ponction était pratiquée après un jeûne de vingt-quatre heures et une interruption d'égale durée des injections d'insuline ; dans tous les cas, la teneur en glycogène était importante, plus importante que chez deux

sujets normaux témoins, placés dans les mêmes conditions d'expérience, même après ingestion d'hydrates de carbone. Une telle constatation n'a pas manqué de surprendre l'auteur ; BERENGER, juge contrairement aux données classiques, *qu'il n'y a pas de relation entre la teneur du foie en glycogène et la formulation des corps cétoniques* ; dans les diabètes graves qu'il a étudiés, il y avait en effet, acidocétose et hyperglycogénie hépatique ; chez les témoins, l'hypoglycogénie hépatique existait sans cétose.

— En Angleterre, HILDES, SHERLOCK et WALSHÉ ont dosé chimiquement le glycogène hépatique ; chez 10 diabétiques, le taux a varié de 0,88 à 2,98 % et était en moyenne de 1,81 %. Le prélèvement était effectué vingt-quatre heures après interruption du traitement insulinique, mais sans jeûne concomittant. *La teneur glycogénique moyenne du diabétique est donc plus faible que la teneur moyenne du sujet normal, mais il n'y a pas de rapport entre le glycogène du foie, l'intensité, la gravité et le degré d'acidose du diabète.*

L'analyse d'observations isolées et d'explorations menées comparativement sur un nombre plus important de sujets n'apporte donc, semble-t-il, aucun renseignement précis. Il semble que les variations enregistrées soient beaucoup plus le fait du hasard, que de l'état diabétique lui-même : il n'en est rien. Mais un taux de glycogène hépatique pris isolément n'a pas plus de valeur qu'un chiffre isolé de glycémie : il faut toujours préciser avec soins les conditions techniques de prélèvement et de préparation et alors seulement l'étude du glycogène présentera quelque intérêt chez les diabétiques.

III. — MÉTHODE D'EXPLORATION. PRÉCISIONS TECHNIQUES

Les conditions techniques sont les mêmes que celles précisées au chapitre précédent.

— **La préparation du malade** ici, plus encore que pour l'étude histologique, est importante : jeûne préalable de 15 à 18 heures, dosage concomittant de la glycémie et de la réserve alcaline. Nous avons, chaque fois que c'était réalisable, effectué nos prélèvements avant tout traitement insulinique et vérifié ultérieurement les modifications glycogéniques au cours de traitements variés et notamment insulinique.

— **Le prélèvement hépatique et la préparation du fragment** sont les mêmes que pour l'étude histologique du foie.

— **La coloration**, utilisée pour l'appréciation de la charge glycogénique du foie, est celle de Best, au carmin. La technique est difficile et suppose une longue habitude des techniques générales de coloration : *un résultat positif a toute sa valeur*, mais un résultat négatif ne doit être accepté qu'après discrimination et nouvel essai de coloration. Il est préférable, pen-

sons-nous, de *colorer plusieurs lames à étudier en série avec le même carmin et simultanément une lame-témoin dont on connaît la teneur en glycogène* ; ainsi la lame-témoin, de comparaison, facilite-t-elle l'interprétation.

Le glycogène est coloré en rouge vif, les noyaux en violet, et le fond en rose clair. Sur les bords des fragments prélevés par ponction-biopsie, le glycogène se concentre dans la partie du cytoplasme opposée à la surface de section (aspect général en « écailles de poissons »), sous l'influence probable des vibrations provoquées par la section. C'est une particularité à connaître qu'il ne faut pas confondre avec une distribution irrégulière de la charge glycogénique.

Sur une coupe, il faut apprécier :

— *la répartition du glycogène* : régulière et homogène, irrégulière, en damier, à prédominance centro-lobulaire, péri-lobulaire, etc...

— *l'importance de la charge* : on doit se fier aux dimensions et à la densité du granité, à l'intensité de la coloration, à la largeur de « l'écaille » sur les bords : *cette appréciation ne manque pas d'arbitraire ; aussi nous pensons que le taux de glycémie contemporain du prélèvement hépatique peut être d'une grande utilité.* Une glycogénie hépatique normale et à plus forte raison une hyperglycogénie, en période d'hyperglycémie, prend une toute autre valeur qu'en période de **normo-glycémie**. De même une charge très faible à d'autant plus de valeur que la glycémie est plus élevée. *L'étude comparative des deux facteurs glycémie-glycogénie hépatique doit toujours être menée de pair*, leur étude jumelée est beaucoup plus instructive que chacune prise isolément. Nous avons procédé de cette manière chez tous nos malades.

IV. — GLYCOGÈNE HÉPATIQUE CHEZ LES DIABÉTIQUES RECHERCHES PERSONNELLES

Nous envisagerons successivement :

La teneur moyenne du foie en glycogène.

La répartition du glycogène dans le foie.

1^o Teneur moyenne du foie en glycogène.

La charge glycogénique, nous y avons insisté, est toujours d'appréciation difficile par les méthodes histo-chimiques ; c'est, pour faciliter cette interprétation, que nous avons introduit le facteur glycémie. Plusieurs éventualités sont possibles :

— **GLYCÉMIE NORMALE OU LÉGÈRE HYPERGLICÉMIE** : On ne doit tenir compte, dans ce groupe, que des taux extrêmes (ou très élevés ou

nuls) de glycogène. Lorsque le taux est d'intensité moyenne il n'a aucune valeur d'orientation. *L'hyperglycogénie est par contre due à un processus diabétogène et glycogénoformateur ; l'hypoglycogénie, à un diabète insulino-prive.*

— **HYPERGLYCÉMIE FRANCHE :** *l'hyperglycogénie oriente plus encore que tout à l'heure vers un mécanisme diabétogène et glycogénoformateur.* Mais une glycogénie légèrement élevée ou même normale a la même valeur puisqu'on peut affirmer qu'il n'y a pas manque d'insuline (sinon il n'y aurait pas de glycogène), mais qu'il existe, au contraire, en excès, une autre hormone diabétogène. *Une insuffisance glycogénique indique une privation d'insuline toujours plus importante lorsque la charge est plus faible.*

Comment se répartissent les diabètes explorés ? *Il faut éliminer tous les cas de diabètes traités par l'insuline :* l'insuline augmente toujours la charge en glycogène et il faut une privation de quatre à cinq jours pour diminuer dans des proportions importantes le glycogène du foie, alors qu'il suffit de quelques heures, nous l'avons vu, pour faire disparaître toute trace de graisse. Une interruption de dix-huit heures, comme chez nos malades, ne se marque pas par des modifications appréciables de la charge en glycogène. Nous n'avons pas osé, chez les diabétiques bien réglés, interrompre pendant un laps de temps aussi long la thérapeutique insulinique.

Les diabétiques non traités se divisent en deux lots :

Le premier lot présente une charge excessive par rapport à la glycémie ; il compte 70 % des diabétiques explorés. Les *symptômes endocriniens* sont manifestes, les complications artérielles, nerveuses, rétinienues, etc... sont fréquentes. Tous les malades enfin ont, dans leur foie, des noyaux vacuolaires. Tous les malades de ce lot se classent dans les groupes 2 et 3 du chapitre précédent.

Le deuxième lot a une charge glycogénique nulle ou presque ; il représente seulement 25 à 30 % des malades. Ils se rangent tous dans le premier groupe du chapitre précédent.

La charge glycogénique ainsi appréciée ne permet pas, dans tous les cas, il s'en faut, une division aussi stricte des diabètes sucrés. *Dans un petit nombre de diabètes seulement, elle a une valeur précise ;* dans quelques autres cas l'étude de la répartition du glycogène complète heureusement les renseignements fournis par l'appréciation grossière de la teneur moyenne du foie.

2° Répartition du glycogène hépatique.

— **DANS LE CYTOPLASME.** Le glycogène a une répartition homogène, proportionnelle et régulière.

La répartition est intéressante à étudier dans le noyau et au sein des lobules.

— **DANS LE NOYAU.** Le glycogène peut être décelé, dans des cas privilégiés, à l'intérieur du noyau : *il n'est jamais très abondant, et se réduit*

à quelques granulations situées à l'intérieur de la vacuole nucléaire que nous avons décrite au chapitre précédent. Si par sa masse, le glycogène nucléaire intervient très peu dans la teneur générale du foie en glycogène, sa portée physio-pathologique est toutefois considérable ; il est l'indice d'une *glycogénof ormation nucléaire*. Les premiers auteurs (ASKANASY et HUEBSCHMANN — RATHERY — ROSSLE, KARAMITSUS, KLESTADT — EGER et KLARNER) voyaient dans le glycogène nucléaire un signe de privation d'insuline ; de très nombreux arguments plaident contre cette hypothèse : coexistence d'une surcharge glycogénique importante dans le foie, résistance à l'insuline à doses modérées, absence de glycogène nucléaire dans les diabètes d'origine pancréatique certaine et dans les diabètes pancréatoprives expérimentaux, existence de glycogène nucléaire dans des maladies variées autres que le diabète, etc... Nous restons par contre fidèle à l'interprétation que nous proposons au chapitre précédent : *le glycogène et les vacuoles intra-nucléaires sont deux signes de catabolisme protéique ou nucléo-protéique et d'anabolisme glucidique*. L'élévation de l'acide urique hépatique (EGER et KLARNER) est bien en faveur de cette interprétation.

Le glycogène intra-nucléaire ne se rencontre répétons-le, que dans les diabètes avec noyaux vacuolaires, c'est-à-dire dans certains diabètes extra-pancréatiques.

— DANS LE LOBULE. La répartition peut-être *homogène, à prédominance péri ou centro-lobulaire*.

La répartition est homogène dans les diabètes déjà traités par l'insuline.

La *prédominance centro-lobulaire* dans les diabètes non traités par l'insuline, s'observe dans 30 % des cas. Elle va de pair avec une très *faible charge glycogénique*. Tous ces malades se rangent dans le premier groupe c'est-à-dire dans les *diabètes insulino-prives*. En effet la prédominance centro-lobulaire avec faible charge glycogénique ne traduit pas un excès d'hormone glycogénolytique, mais est symptomatique d'un manque d'hormone glycogénopexique. L'hormone est en quantité suffisante pour assurer la charge correcte dans les zones fonctionnelles courantes, mais pas assez pour l'assurer dans les zones de remplacement et de suppléance. Dans un second temps, le manque d'insuline gêne le transport vers les tissus périphériques des graisses synthétisées dans le foie et on verra alors coexister, dans le même territoire centro-lobulaire, une charge glycogénique plutôt forte avec une stéatose à petites vacuoles puis à grosses vacuoles. La privation d'hormone glycogénopexique est en même temps ici diabétogène. Seul le manque d'insuline peut rendre compte de ces faits.

La *prédominance péri-lobulaire* s'observe dans environ 70 % des cas non traités, et dans un grand nombre de cas traités. Les malades non traités font alors généralement partie des groupes 2, 3 et 4. On pourrait invoquer l'intervention d'une hormone glycogénolytique si la charge en glycogène était faible ; l'adrénaline ou la thyroxine seraient alors en cause : nous n'avons pas observé de tels cas. Il est beaucoup plus logique d'envisager une mise en réserve de glycogène dans les zones de renfort ou de

stockage sous l'action d'une hormone glycogénofmatrice et en même temps diabétogène : c'est là précisément le rôle des hormones hypophysaire et surrénalienne.

La répartition du glycogène dans le lobule, la teneur moyenne du foie en glycogène sont donc à préciser avant tout traitement insulinique : elles peuvent orienter vers un stimulus diabétogène glycogénolytique ou glycogénopexique. Mais il faut savoir que, en réalité, tous les cas ne se schématisent malheureusement pas aussi facilement que dans notre exposé. Assez souvent, l'étude du glycogène du foie, dans les conditions techniques que nous avons retenues, et par les méthodes histochimiques utilisées, n'est que d'un secours réduit pour préciser l'origine du diabète sucré.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ASKANASY M. et HUEBSCHMANN P. Über Glycogenschwellung der Leberzellkerne besonders bei Diabetes. *Zbl. Path.* 18. 16. 641-44. 1907.
2. — BERINGER A. Ueber das Verhalten des Leberglycogens und der Ketonkörper beim diabetes mellitus. *Schweiz med. wochen.* 13. 298-299. 2 avril 1949.
3. — BONDY Ph. K., SHELDON W. H. et EVANS L. D. Changes in liver glycogen studied by the needle aspiration technic in patients with diabetic ketosis with a method for the estimation of glycogen from histologic preparations. *J. clin. inv.* 28. 1216. 1949.
4. — BRIAN E. W., SCHECHTER A. J. et PERSONS E. L. Unusual glycogen storage in case of diabetes mellitus. *Arch. int. med.* 59. 685. 1937.
5. — CHABROL E. et FALLOT P. Les frontières hépatiques du diabète. Existe-t-il un diabète hépatique ? *Bull. Assoc. d'ét. physiol. et path. foie et nutrition* 6. 15-40. 1948.
6. — VAN CREVELD S. Glycogen disease. *Medicine.* 1. 18. 1939.
7. — DUPERIE R. et MAUPETIT. Hépatomégalie glycogénique. Coma acidotique terminal avec glycosurie. *Gaz. hebdomadaire des Sc. méd. de Bordeaux* 23 septembre 1934 et *Bull. Soc. med. Chir. Bordeaux.* 38. 317. 1935.
8. — EGER W. et KLARNER Ch. Über Glycogenbildung und Glycogenablagerung in der Menschlichen Leber. *Virchow's Archiv. F. Path. Anat. u. Physiol.* 135-147. 31 décembre 1947.
9. — HILDES J. A., SHERLOCK Sh. et WALSCHE V. Liver and muscle glycogen in normal subjects, in diabetes mellitus and in acute hepatitis. *Clin. Science.* 7. 287. 1949.
10. — HOUEY R. Le syndrome de Mauriac. *Ann. Paédiatrici.* 168. 112. 1947.
11. — KARAMITZAS J. Ueber das Vorkommen von Glycogen in den Kernen von Leberzellen. *Ztsch. f. d. ges. exper. med.* 194. 439-46. 1908.
12. — KRARUP N. B. Histological examination of liver glycogen especially in hepatitis epidemica. *Acta pathol. microb. Scand.* 16. 443. 1939.

13. KRARUP N. B. et IVERSEN P. Hepatomegaly in diabetes mellitus. *Acta med. Scand.* 105. 433-441. 1940.
14. Mac INTYRE D. S., PEDERSON S. et MADDOCK W. G. Glycogen content of human liver. *Proc. Soc. exper. biol. and med.* 47. 354-55. 1941.
15. MARBLE A., WHITE P., BOGAN I. K. et SMITH S. M. Enlargement of the liver in diabetic children. *Arch. int. med.* 62. 740. Novembre 1938.
16. — NAUNYN B. Der diabetes mellitus. Vienna A. Helver 1906.
17. — POPPER H. et WOZASEK O. Zur Kenntnis des Glycogengehaltes der Leincheleber (Untersuchungen bei diabetes mellitus). *Ztschr. f. d. ges. exper. med.* 77. 414-45. 1931.
18. RATHERY F. Le diabète sucré. Ballière. 1934-1936.
19. STETSON R. P. et OHLER W. R. H. Hepatomegaly and jaundice in a juvenile diabetic. *New Engl. J. med.* 217. 627. Octobre 1937.

CONCLUSION

L'étude des explorations hépatiques dans le diabète sucré nous a permis de discuter dans chaque chapitre de la deuxième partie de notre travail :

- L'état anatomique et fonctionnel du foie dans le diabète,
- La valeur des explorations hépatiques dans la physio-pathologie du diabète,
- Enfin l'intérêt des explorations hépatiques ne se limite pas là : elles font entrevoir, sous un jour nouveau, des problèmes complexes tels que les complications du diabète, l'insulino-résistance, le coma diabétique et le traitement de certains diabètes.

I. — ÉTAT DE LA GLANDE HÉPATIQUE DANS LE DIABÈTE

Cette question a été abordée et discutée séparément avec les explorations principales du foie. Il suffit de reprendre les conclusions de chaque chapitre.

La mesure du taux de prothrombine explore électivement le parenchyme hépatique, elle a une valeur pronostique de tout premier ordre dans les affections hépatiques : la prothrombinémie n'est en effet abaissée que lorsqu'il existe une défaillance grave de la glande hépatique ; elle atteint, dans le diabète, un chiffre normal ou voisin de la normale et ne chute jamais à des taux dangereux, capables d'entraîner un syndrome hémorragique.

La fonction chromagoue interroge principalement le système réticulo-histiocytaire et les cellules de KUPFER ; dans le diabète, l'épreuve du rose bengale est toujours normale, ce qui traduit l'absence de lésions mésentériques.

L'exploration de la fonction biliaire réalisée par le dosage de la bilirubinémie révèle assez fréquemment (80 %) une perturbation du méta-

bolisme des pigments biliaires ; jamais l'hyperbilirubinémie n'entraîne cependant de subictère ou d'ictère. La pratique des autres explorations hépatiques permet d'affirmer que la bilirubinémie est une méthode très fidèle si bien que, lorsque la *bilirubinémie est normale*, les autres explorations sont aussi négatives ; inversement l'*hyperbilirubinémie* est rarement isolée et il est habituel d'observer, avec elle, un ou plusieurs autres tests anormaux.

L'exploration du métabolisme des lipides offre, la première, la perspective d'un reclassement nouveau des diabètes sucrés ; ils peuvent en effet être scindés en trois groupes principaux : *Les diabètes avec lipidémie normale* (32 %), les diabètes avec *hyperlipidémie réductible* par l'insulinothérapie (31 %) enfin les diabètes avec *hyperlipidémie incomplètement réductible* par l'insulinothérapie et résistant aux facteurs lipotropes (37 %).

Le dosage des protides totaux permet, de la même manière, de séparer les diabètes avec *protidémie normale* et les diabètes avec *hyperprotidémie* (21 %).

Les tests sérologiques hépatiques et principalement le céphalin-cholestérol-test et le thymol-test, permettent, à notre sens, de faire la part, dans le diabète sucré, des troubles métaboliques lipido-protidiques secondaires au dysfonctionnement glucidique et de ceux contemporains du diabète. En effet, dans la plupart des diabètes non équilibrés, les tests sérologiques sont positifs ; au contraire, après stabilisation du diabète par l'insulinothérapie notamment, on observe une dissociation dans la positivité des tests sérologiques ; plusieurs éventualités sont alors possibles :

Dans un premier groupe (32 %), *la réaction de Hanger est seule positive*, ce qui suppose une anomalie persistante des albumines - γ - globulines ;

Dans le deuxième groupe (16 %), seule la *réaction de Mac Lagan est positive*, le trouble contemporain du diabète intéresse ici le complexe « lipides - β - globulines ».

Dans le troisième groupe (20 %), *les deux réactions sont positives* ; le diabète est initialement et d'emblée associé à un bouleversement métabolique général.

Enfin la dernière possibilité, c'est-à-dire *les deux tests sérologiques négatifs*, est symptomatique d'un diabète sans anomalies primitives des métabolismes lipidique et protidique.

L'étude directe du foie, prélevé par ponction-biopsie, permet d'apprécier directement le fonctionnement d'un des plus grands centres métaboliques de l'économie ; les *lésions histologiques* et l'*appréciation de la charge en glycogène* confirment pleinement les données de l'exploration fonctionnelle du foie ; très souvent elles en complètent et en précisent certains points particuliers.

Tout d'abord, les anomalies observées siègent intégralement dans les cellules hépatiques alors que le mésenchyme n'est presque jamais intéressé.

Deux lésions sont d'observation fréquente, *l'anisocaryose* et *la surcharge pigmentaire centro-lobulaire* ; elles n'ont pas de valeur très précise. Il n'en est pas de même des *noyaux vacuolaires* et de la *stéatose*. Les *noyaux vacuolaires* expriment, dans la majorité des cas, un catabolisme nucléo-protéique et protidique avec anabolisme glucidique. *La stéatose* a une signification différente selon sa localisation : *centro-lobulaire*, elle indique une *stase graisseuse par insuffisance insulinique*, *péri-lobulaire* au contraire, une *surcharge graisseuse dont l'origine hypophysaire est possible* et mérite d'être prise en considération.

La charge glycogénique, quoique très difficile à apprécier avec exactitude sur les coupes colorées au carmin de Best n'offre d'intérêt qu'avant la mise en train de l'insuline ; certains diabètes ont une *forte charge glycogénique initiale*, d'autres au contraire une *insuffisance* manifeste en glycogène.

Les anomalies élémentaires du foie ne se présentent pas isolément ou réunies au hasard dans le diabète sucré : elles se groupent pour former quelques types bien définis qu'il ne faut pas ignorer.

Le premier groupe (21 %) de diabétiques est caractérisé par une *stéatose à prédominance centro-lobulaire avec insuffisance glycogénique électivement périportale*. La stéatose disparaît après insulinothérapie ; le foie reprend alors une structure normale quelquefois cependant il revêt l'aspect du foie polycorrique et la charge glycogénique est dans de tels cas, intense.

Le deuxième groupe (28 %), tire son originalité de la présence de très nombreux *noyaux vacuolaires*, sans stéatose insulino-résistante ; en effet, dans quelques cas, s'il existe une discrète stéatose centro-lobulaire, elle est vite réduite par quelques injections d'insuline. *La charge glycogénique est enfin toujours très forte*, même avant tout traitement insulinique.

Dans le troisième groupe (40 %), les lésions principales sont une *stéatose périlobulaire, insulino- et lipotrope-résistante* et les *noyaux vacuolaires* ; la charge glycogénique est enfin ou normale ou légèrement plus abondante qu'à l'état normal.

Dans un dernier groupe enfin (7%), nous rassemblons les diabètes difficiles à classer dans l'un des trois groupes principaux : ils sont caractérisés par une *stéatose diffuse parcellaire, non influencée par l'insuline*, une *anisocaryose manifeste*, un *rapport nucléo-plasmatique élevé* et une *charge glycogénique très variable et très irrégulière*.

Tels sont très brièvement condensés les principaux résultats fournis par les explorations fonctionnelle, histologique et histochimique du foie

dans le diabète sucré cryptogénétique. Ces quelques résultats prouvent, avec évidence, certains faits particuliers :

— Le fonctionnement hépatique n'est perturbé dans aucune de ses grandes fonctions vitales ;

— Le métabolisme hépatique ne s'effectue pas, chez le diabétique, comme chez le sujet sain.

On doit opposer *le diabète avec hypohépatie* où les métabolismes hépatiques paraissent ralentis, et *le diabète avec hyperhépatie* où le foie intensifie les processus de catabolisme-anabolisme et secrète plus de sucre qu'à l'ordinaire.

— Les explorations hépatiques enfin précisent la qualité de l'hypo- et de l'hyperhépatie et permettent à notre sens de connaître le mécanisme intime physio-pathologique qui préside dans chaque cas à l'installation et à l'entretien du diabète sucré.

II. — VALEUR DES EXPLORATIONS HÉPATIQUES DANS LA PHYSIO-PATHOLOGIE DU DIABÈTE SUCRÉ

Le hasard ne groupe pas seul entre elles, « au petit bonheur », les anomalies hépatiques du diabète sucré.

Elles se présentent dans les diabètes que nous avons explorés, selon quelques types bien précis, au nombre de cinq exactement.

Toutes les explorations ne sont pas d'égale valeur ; toutes ne donnent pas de renseignements de même portée physio-pathologique ; il faut connaître non seulement les explorations à réaliser pour interroger tel ou tel métabolisme, mais encore le moment idéal pour en obtenir les meilleurs renseignements.

La prothrombine et la rétention du rose bengale n'ont qu'une valeur pronostique qui fixe l'état du parenchyme et du mésenchyme hépatique.

La fonction biliaire est une exploration d'indication qui, lorsqu'elle est perturbée, doit inciter à chercher par d'autres méthodes le sens des déviations métaboliques. Le dosage des lipides et des protides, les tests sérologiques, la ponction-biopsie fournissent un complément d'information et précisent, dans la majorité des cas, le type du dysfonctionnement métabolique.

Les lipides et les protides du sang doivent être dosés avant et après stabilisation du diabète sucré, on peut ainsi apprécier le rôle de l'insuline dans les troubles observés. On a intérêt par contre, à n'étudier les tests sérologiques qu'après équilibre du diabète.

La ponction-biopsie hépatique doit être répétée pour fournir les renseignements de meilleure qualité : l'appréciation de la charge en glycogène n'a de valeur qu'avant toute insulinothérapie, les lésions histologiques enfin doivent être suivies avant et après traitement du diabète sucré.

Ainsi interrogées, **les explorations hépatiques présentent une grande uniformité puisqu'elles permettent d'isoler cinq types principaux de diabète**. Nous avons condensé dans le tableau ci-joint, les grands caractères hépatiques de chacun des types de diabète. Il suffit de s'y rapporter pour en repérer les principales anomalies (tableau VIII).

Le diabète glucidique comprend, nous l'avons vu, des diabètes non compliqués, à tendance acidotique, mais insulino-sensibles. Les explorations hépatiques enfin, autorisent le parallèle avec le *diabète pancréatoprive* expérimental. On a tout lieu de penser que, dans ce groupe, la perturbation première consiste en une sidération langhéransienne et donc en une maladie primitive du métabolisme des glucides.

Le diabète protido-glucidique apparaît électivement aux dates critiques de la vie hormonale : chez l'homme, au moment de la croissance, chez la femme, à la ménopause ; il est accompagné de signes de dysendocrinie ; il reste bénin longtemps, mais se décompense facilement. Les signes cliniques, le syndrome diabétique, les données hépatiques permettent le rapprochement avec le *diabète surrénalien expérimental*.

Le diabète lipido-glucidique s'observe à tout âge et n'a pas, par lui-même, de caractères cliniques très évocateurs ; le diabète peut-être ou très bénin ou très grave. Les renseignements fournis par les explorations hépatiques et métaboliques, la comparaison avec les diabètes expérimentaux et principalement avec le diabète hypophysaire font suspecter, dans un très grand nombre de cas, une *origine initialement hypophysaire du diabète*.

Le diabète protido-lipido-glucidique se présente comme un diabète complexe intéressant d'emblée les grands métabolismes. C'est un *diabète polyendocrinien* et il est difficile, à ce propos, de ne pas évoquer ici encore, une *origine hypophysaire polyhormonale* par hormone de croissance et A.C. T. H.

Le dernier diabète-type est caractérisé par son apparition paroxysmique très brutale, sa gravité habituelle, son polymorphisme extrême avec très souvent *atteinte polyviscérale*. La discordance est frappante entre les images histologiques qui révèlent des anomalies mineures et les importantes perturbations fonctionnelles hépatiques. Le rapprochement avec le *diabète toxique expérimental paraît ici légitime*.

Les explorations hépatiques ouvrent donc des horizons insoupçonnés ; elles permettent, à partir du foie, de remonter à la source, à la cause même du diabète. A priori, ce n'est pas là une révélation tellement surprenante, il ne faut pas oublier que deux mécanismes contribuent, chacun pour leur part, à « faire le diabète » : une insuffisance des combustions périphériques, un excès de production hépatique des glucides. Chaque diabète tire précisément son originalité d'une participation des deux facteurs périphérique et hépatique.

Puisque le métabolisme périphérique n'a pas encore livré son secret, malgré l'importance et le nombre des travaux qui lui ont été consacrés, il était logique d'explorer le foie et il est même curieux que l'on ait attendu aussi longtemps pour chercher à percer le mystère du début du diabète à partir des données de l'exploration hépatique.

TABLEAU VIII : LES EXPLORATIONS HÉPATIQUES DANS LE DIABÈTE SUCRÉ

Types principaux de diabète avec les données des explorations Hépatiques	DOSAGES SANGUINS						BIOPSIE HÉPATIQUE					PONCTION
	Moment des explorations hépatiques avant (insulino- après / thérapie	Prothrombine- mie (% de la normale)	F. Chromogène rose bengale	F. Bilirubine	Cholestérol total gr/l	Lipides totaux gr/l	Protéides totaux gr/l	Céphaline- cholestérol test (4)	Thymol-test (5)	Changé glycogénique hépatique	Stéatose (3)	
1 ^{er} Type : Diabète glucidi- que probablement pancréatique.	Avant	n	n	élevé	élevé	élevé	abais. ou n	+	+	abais.	C. L. ou massive	n
	Après	n	n	n	n	n	n	0	0	élevé	0	n
2 ^e Type : Diabète protido- glucidique probable- ment surrénalien.	Avant	n	n	élevé	n	n	élevé ou n	+	+	élevé	C. L. ou 0	V
	Après	n	n	élevé	n	n	élevé ou n	+	0	élevé	0	V
3 ^e Type : Diabète lipido- glucidique probable- ment hypophysaire.	Avant	n	n	élevé	élevé	élevé	abaissé ou n	+	+	élevé ou n	P. L., $\pm$ C. L.	V rares
	Après	n	n	élevé	élevé	élevé	n	0	+	élevé	P. L.	V rares
4 ^e Type : Diabète protido- lipido-glucidique pro- bablement polyendo- crinien.	Avant	n	n	élevé	élevé	élevé	élevé ou n	+	+	élevé	P. L., C. L.	V
	Après	n	n	élevé	élevé	élevé	élevé ou n	+	+	élevé	P. L.	V
5 ^e Type : Diabète viscérotrope probablement toxique.	Avant	abais.	élevé	élevé	élevé	élevé	abaissé ou n	+	+	abais. ou élevé ou n	parcel- laire diffuse	anisoca- ryose
	Après	abais.	élevé	élevé	élevé ou n	élevé ou n	abaissé ou n	+	+	élevé	parcel- laire diffuse	anisoca- ryose

(1) + ou ++ n'indique pas le taux de positivité, mais seulement que la réaction est positive.

(2) C. L. signifie centro-lobulaire ; P. L. péri-lobulaire.

(3) V. signifie : noyaux vacuolaires.

III. — ESSAI D'INTERPRÉTATION PERSONNELLE DE QUELQUES ASPECTS PARTICULIERS DU DIABÈTE A L'AIDE DES EXPLORATIONS HÉPATIQUES

Les explorations hépatiques, dans le diabète, mettent l'accent sur des anomalies dont les caractères et le sens varient avec les grands types que nous venons de décrire.

Il est évident qu'il n'existe, il suffit de lire nos observations, aucun rapport entre les perturbations observées et l'âge, l'ancienneté, la gravité et l'importance du diabète sucré. S'il s'agit là de critères commodes pour se repérer dans le diabète, ils ne reposent sur aucune base physio-pathologique et n'entraînent pas de déductions thérapeutiques pratiques. Ils doivent donc actuellement céder la place à des critères plus objectifs, d'intérêt pratique plus immédiat. La classification des diabètes, que nous proposons, a cet avantage, sur le plan théorique, d'expliquer des faits jusqu'ici obscurs, de justifier l'abandon d'une thérapeutique stéréotypée faite d'un régime et de cures d'insuline plus ou moins régulièrement suivies.

1° Complications du diabète.

Le terme de « complication », s'applique à une manifestation morbide inattendue et surajoutée qui apparaît au cours de l'évolution d'une maladie et qui semble sous la dépendance directe de cette même maladie.

Or, dans le diabète, on a la surprise de constater que le symptôme révélateur est, dans la majorité des cas, l'un des signes qui dénonce en même temps une complication et le diabète... Quelquefois, ils nous a été donné de chercher un diabète devant une artérite, une polynévrite, une furonculose, de ne pas le trouver et de revoir le même malade, quelques mois ou même quelques années plus tard, un à deux ans parfois, avec un diabète sucré. Dans de tels cas, il est évident qu'on ne peut pas parler de « complication du diabète sucré ».

Dans le même ordre d'idée, le problème se pose de savoir pourquoi tous les diabètes n'ont pas une évolution calquée les uns sur les autres, avec les mêmes épisodes évolutifs, les mêmes incidents, les mêmes accidents et le même aboutissant. Pour quelques auteurs, le terrain seul fait la maladie; ce facteur est d'une importance majeure que nous ne voudrions sous-estimer, mais il est certain tout de même que le stimulus diabétogène initial intervient, qu'il confère à la maladie un cachet très particulier, et qu'il commande en même temps le diabète et la plupart des « complications » à venir.

— Parmi les complications du diabète, certaines constituent un groupe tout à fait à part et *dependent directement du trouble glucidique*; ce sont les complications infectieuses : furonculose, tuberculose, infections

pulmonaires, gangrènes humides, etc... L'hyperglycystie entretient en effet un milieu sucré très propice au développement des germes ; les complications infectieuses s'observeront donc dans tous les diabètes mais surtout dans les diabètes négligés ou insuffisamment traités.

— *L'hypertension, les artérites et toutes les complications d'origine vasculaire* (néphrite, coronarite, troubles vasculaires cérébraux, etc...) se rencontrent effectivement dans les *diabètes protido-ou lipido-glucidiques*. Il semble qu'elles ne dépendent pas du trouble glucidique parce qu'elles peuvent précéder le diabète, mais aussi parce que le traitement insulinique qui masque plus ou moins parfaitement le syndrome humoral hyperglycémique ne les empêche presque jamais de s'extérioriser dans un second temps. Les dépôts de cholestérol et de lipides qu'on découvre dans les artères et dans les thrombri font comprendre sans peine le rôle du dysfonctionnement lipidique. Celui des protides se conçoit moins aisément, mais la comparaison avec la stéatose hépatique laisse percer une explication. La stéatose hépatique de dégénérescence, rappelons-le, dépend étroitement d'une insuffisance ou d'un défaut d'utilisation d'acides aminés électifs, méthionine, choline, etc... ; il est probable que le manque de certains radicaux aminés ou protidiques peut, de la même manière, favoriser la « stéatose vasculaire ».

La stéatose vasculaire dépend donc soit d'une surcharge lipidique vasculaire telle qu'on l'observe dans les *diabètes lipido-glucidiques d'origine* très probablement *hypophysaire* ; soit d'un trouble protidique encore mal connu, d'origine *cortico-surrénale* presque certainement. La majorité des complications vasculaires, dans nos observations, relèvent de ce dernier mécanisme.

— *Les complications cutanées* (xanthomatoses, lipoidoses, etc...), les *rétinites*, les *manifestations nerveuses*, l'*obésité*, sont toutes, pour les mêmes raisons, étroitement liées au dysfonctionnement lipidique : Dans nos observations, nous les avons notées dans les diabètes lipido-glucidiques et dans les diabètes lipido-protido-glucidiques où le rôle de l'*hypophyse* apparaît avec évidence.

Ces quelques remarques font comprendre, il nous semble, l'*inégalité des diabétiques en face des complications*. Il devient évident que certains types de diabète ne peuvent présenter que certaines complications, à l'exclusion de toute autre. Mais, s'agit-il réellement de complications du diabète sucré ? Les unes sont décelées avec le diabète, d'autres le précèdent, d'autres enfin le suivent même si le diabète est correctement traité. Elles dépendent principalement d'une anomalie dans le métabolisme des lipides ou des protides et non pas des glucides... Nous pensons que le concept de « complications du diabète sucré » doit être révisé avec les données des explorations hépatiques. Dans la plupart des cas, le terme de « complication » est incorrect ; il semble plus conforme avec les faits de considérer comme viscérotrope le stimulus diabétique d'origine hormonale ; il serait tantôt artériotrope, tantôt néphrotrope, tantôt dermatrope, tantôt neurotrope, etc... Ainsi se minimisent les conséquences du diabète sucré et de ses complications, tandis que s'accroît, en pathologie viscérale, la place de l'hormonologie, des « stress » et des stimuli pathogènes.

2° Insulino-résistance.

Nous avons en partie abordé ce problème à la fin du premier livre ; nous avons classé les diabètes par rapport au diabète-clef insulino-prive en deux catégories : ceux qui réclament des doses d'insuline supérieures à 30 et 40 unités par jour (supérieures à celles que nécessite le diabète par pancréatectomie), et ceux réglés sans insuline ou avec des doses infimes par 24 heures.

Chaque fois qu'un diabète nécessite pour être réglé des doses d'insuline supérieures à 30 et 40 unités, il y a insulino-résistance ; le degré et l'importance sont fixés par les doses d'insuline utiles pour équilibrer le diabète. *L'insulino-résistance suppose*, avons-nous dit, *une hormone contra-insulinique* qui annihile l'effet de l'insuline au fur et à mesure de son utilisation. En clinique, *les diabètes lipido et protido-glucidiques* sont les deux seules formes qui s'accompagnent, mais non obligatoirement, d'insulino-résistance.

Les diabètes protido-et lipido-glucidiques sont des diabètes compensés en grande partie par une insulino-sécrétion endogène accrue. Aussi presque toujours, un régime strict ou une insulinothérapie discrète bien menée réussissent-ils à réduire le syndrome humoral du diabète. Mais pour une raison qui nous échappe, si l'hormone diabetogène hypophysaire ou surrénalienne acquiert le pouvoir d'inhiber l'insuline, non pas au foie, mais aux tissus périphériques le diabète devient alors grave puisque au diabète protido- ou lipido-glucidique qui reste inchangé, s'ajoute un diabète insulino-prive. L'insulino-résistance devient encore plus évidente si l'action contra-insulinique s'exerce également sur l'insuline exogène.

Le problème de l'insulino-résistance n'est pas résolu certes par l'explication que nous proposons, mais elle a le grand mérite d'éclairer les faits cliniques ; de plus elle repose sur une expérimentation de valeur, actuellement confirmée dans un grand nombre de laboratoires : l'hexokinase de Co¹ est en effet l'enzyme, grâce auquel le glucose, substance inerte, se transforme en glucose - 6 - phosphate, métaboliquement actif. L'insuline favorise l'action hexokinase, tandis que certains extraits hypophysaires et cortico-surrénaux ont, au contraire, une action inhibitrice et donc hyperglycémiant contra-insulinique.

L'action contra-insulinique facultative de certaines hormones fournit enfin une explication très satisfaisante des deux grandes formes de diabète, bénin ou grave, observées dans les syndromes hypophysaires et surrénaux.

3° Coma diabétique.

Il faut tout d'abord s'entendre sur la définition du coma diabétique : Le principe de la vieille description du coma diabétique repose sur la division en deux phases, l'une de précoma, l'autre de coma qui se distinguent l'une de l'autre par l'état de la connaissance, simplement diminuée à la phase de précoma, totalement abolie à la phase de coma.

Pour BOULIN, comme pour les spécialistes du diabète du monde entier, la perte de connaissance ne sert plus à définir le coma diabétique, c'est la chute de la réserve alcaline à un niveau tel, que si un traitement insulinique intensif n'intervient pas, la mort survient dans un délai de quelques heures.

La perte de connaissance apparaît en effet à un moment très variable de l'évolution des acidoses graves, rarement précocement, parfois tardivement dans les heures qui précèdent la mort. Mais il est toutefois assez arbitraire de choisir pour définir le coma diabétique, un chiffre de réserve alcaline, sujet à de multiples causes d'erreur, du fait des techniques de laboratoires — les erreurs en moins sont fréquentes — et du malade — la respiration de Kussmaul entretient souvent une alcalose gazeuse.

En définitive nous avons préféré *conserver ici au « coma diabétique », malgré toutes ses lacunes, son sens primitif de perte de connaissance*, et ne grouper dans ce paragraphe que les acidoses diabétiques graves avec coma clinique à l'exclusion de toutes les formes non comateuses qui sont nombreuses parmi nos malades. En agissant ainsi nous éliminons tout risque d'inclure dans notre série de faux comas diabétiques « biologiques ». Si l'erreur est de peu d'importance en pratique — il est évident qu'il vaut mieux traiter rapidement et de façon intensive un diabétique qu'on croit à tort en imminence de coma, que de ne pas le traiter du tout ou retarder le traitement — elle devient très importante sur le plan physio-pathologique qui seul nous intéresse actuellement, car elle peut nous amener à des conclusions erronées. Même compris de cette façon, tous les comas diabétiques ne se ressemblent pas... Ils diffèrent par la symptomatologie clinique, les signes biologiques, les complications évolutives (collapsus, néphrite, syndromes neurologiques, etc...), la résistance au traitement. Ces différences tiennent à des mécanismes physio-pathologiques qui ne se reproduisent pas toujours identiquement, dans tous les cas.

Si nous reconsidérons les sept comas (Nos 3, 6, 7, 14, 20, 28, 31) intégrés dans nos quarante observations de diabétiques nous voyons que :

Deux se rangent parmi les diabètes insulino-prives d'origine probablement pancréatique : l'un a été très vite amélioré par l'insuline, l'autre est décédé avant même que nous puissions entreprendre une thérapeutique énergique.

Deux se rangent dans le groupe des diabètes protido-glucidiques d'origine probablement surrénalienne. Après traitement insulinique et stabilisation du diabète, l'un est décédé dans un coma neurologique avec paraplégie par dyskaliémie irréversible probablement, l'autre, de néphrite subaiguë.

Trois enfin sont à classer dans les diabètes lipido-glucidiques ; après normalisation du syndrome humoral, deux sont morts de néphrite, le troisième a guéri complètement.

L'importante proportion de formes mortelles est imputable à la façon dont nous avons procédé pour sélectionner « les comas diabétiques », elle ne rend pas du tout compte de notre statistique de traitement des acidoses diabétiques graves.

Ainsi les comas diabétiques de l'homme ne ressemblent pas tous au coma diabétique du chien pancréalectomisé et non traité, où la stéatose hépatique est massive et la charge glycogénique faible. On peut rencontrer trois types principaux de comas diabétiques.

— *Le coma insulino-prive* qui ressemble au coma diabétique expérimental (30 %),

— *le coma hypophysaire* (40 %),

— *le coma surrénalien* (30 %).

Ils sont faciles à identifier par les explorations hépatiques.

Le coma insulino-prive pris à temps est généralement bénin et répond parfaitement au traitement insulinique ; aucune complication n'est à redouter.

Il n'en est pas de même des deux autres formes, elles sont assez souvent insulino-résistantes en raison de l'action contra-insulinique des hormones en jeu : de plus, les complications sont fréquentes : néphrite, complications par troubles des électrolytes et de l'eau (collapsus cardiovasculaire, syndrome neurologique par dyskaliémie, etc...). Dans le coma surrénalien, les anomalies sont peut-être en rapport avec une sécrétion viciée de désoxycorticostérone.

Le coma diabétique n'est donc pas l'aboutissant inévitable de diabètes mal traités ou négligés. Il suppose des stimuli hormonaux ou insulino-toxiques variables par leur origine et variables dans leur conséquence, il nécessite donc, comme le diabète, une thérapeutique mieux adaptée à chaque cas particulier.

4^o Déductions thérapeutiques.

Toutes les considérations précédentes acquièrent un intérêt plus considérable encore du fait des déductions pratiques qu'elles entraînent.

Les stimuli diabétogènes, hormonaux et peut-être toxiques, entretiennent une hyperglycémie soutenue, dont la toxicité pour les îlots de Langerhans est unanimement reconnue. L'usure langerhansienne est par voie de conséquence, le terme presque inévitable des diabètes endocriniens extra-pancréatiques et non traités. Il convient de réduire le plus précocement et le plus parfaitement possible l'hyperglycémie pour éviter l'installation définitive du diabète sucré : si le stimulus diabétogène est réversible et si les îlots de Langerhans ont été protégés contre l'hyperglycémie par l'insulinothérapie, on peut assister à la guérison définitive du diabète sucré ; mais, si l'insulinothérapie est mal conduite, au diabète hormonal initial, fait place insensiblement un diabète insulino-prive. Pour la conduite du traitement diététique et insulinique du diabète sucré, on sera donc d'autant plus strict que les explorations hépatiques auront révélé un diabète hypophysaire, surrénal ou toxique.

De plus, chaque diabète peut poser des indications particulières. Ainsi, les traitements freinateurs hypophysaires, antistéroïdiens, antithyroïdiens, etc... sont indiqués, dans certaines formes endocriniennes.

De même dans les diabètes d'origine probablement toxique, *les traitements par le glutathion, la cystéine, la méthionine* ou tout autre corps capable d'élever la teneur en radicaux SH des tissus, se justifient, car ils ont une action inhibitrice vis à vis de certains facteurs diabétogènes. CONN a montré que cette action protectrice anti-diabétique du glutathion s'exerçait, chez l'homme, dans le diabète transitoire par A.C.T.H., par ce seul fait s'élargissent les indications des substances sulfhydri-
lées.

Le diabète sucré de l'homme apparait sous un aspect nouveau avec les seules données fournies par les explorations hépatiques. Elles font reconsidérer complètement tous les problèmes posés par le diabète sucré. Nous en avons abordé quelques-uns en proposant des solutions qui, à notre sens, ne sont pas des conclusions définitives, mais représentent des tremplins qui s'offrent en vue de recherches ultérieures.

TROISIÈME PARTIE

LES COMPLICATIONS HÉPATIQUES
DANS LE DIABÈTE SUCRÉ

INTRODUCTION

Parmi les complications innombrables du diabète sucré, les complications hépatiques tiennent une place minime : la plupart des ouvrages classiques ou bien n'en font pas mention, ou bien en parlent très succinctement, citent les cirrhoses et traitent seulement du diabète bronzé.

Effectivement les complications hépatiques ne sont pas très fréquentes, si l'on excepte toutefois l'hépatomégalie.

Nous avons éliminé dans cette partie de notre travail, *toutes les complications qui ne sont pas strictement hépatiques*, comme les complications vésiculaires, lithiasique ou non, d'observation assez fréquente. Nous avons écarté également *tous les petits signes* digestifs, vasculaires, allergiques, etc..., car leur valeur séméiologique d'insuffisance hépatique n'est pas à l'abri de toute critique. Pour les mêmes raisons, nous laissons de côté les coliques hépatiques car leur substratum organique ou leur mécanisme en dehors des cas typiques, n'est presque jamais précisé.

Nous envisagerons donc les grands symptômes d'insuffisance hépatique et discuterons à leur propos le rôle du foie, du diabète et du foie diabétique dans leur genèse.

Successivement sont traités :

- l'hépatite ictérique,
- les syndromes hémorragipares,
- les syndromes de dyshydratation,
- la polycorie hépatique,
- les cirrhoses diabétiques.

CHAPITRE I

HÉPATITE ICTÉRIGÈNE

Le diabète ne met pas à l'abri de l'hépatite ictérigène. En France, très peu de travaux ont été consacrés à l'ictère dans le diabète ; aussi, a-t-on l'impression d'une complication exceptionnelle.

A. — ÉTIOLOGIE

— Fréquence.

Il est difficile d'apprécier la fréquence de l'hépatite ictérigène chez les diabétiques, si on s'en rapporte aux seuls cas publiés ou mentionnés dans diverses statistiques de diabète ou d'ictère. Dans la statistique de CARRIÈRE et GINESTE (1935), on ne relève qu'un seul cas d'ictère sur soixante deux diabétiques. L'article de DUCAS et UHRY (1939) a pour base quatre observations seulement. BOULIN rassemble en 1943, sept nouvelles observations d'ictères chez les malades vus et suivis pendant les années 1941 et 1942, à l'hôpital Saint-Antoine. Dans nos quarante observations de diabétiques, nous en avons relevé trois avec ictère catarrhal, à un moment quelconque de l'évolution du diabète.

À l'étranger, les documents sont plus nombreux, mais les avis restent très partagés sur l'importance et la place de l'hépatite ictérigène. SINGER, NAUNYN, VAN NOORDEN, UMBER, FALTA, estiment que l'ictère ne survient pas plus fréquemment chez les diabétiques que chez les sujets sains.

Cette opinion n'est pas communément admise : c'est ainsi que dans une population de cent quatre vingt-treize diabétiques, et pendant une épidémie d'hépatite infectieuse, VANNFALT (1944) a observé vingt-cinq ictères soit 12,9 % ; à la même époque, le taux des hépatites épidémiques était de 9,3 % parmi la population saine. La statistique de SELANDER (1939-1942), est à peu près comparable : sur 274 ictères suivis de 1924 à 1938, à l'hôpital de Gothenberg, en Suède, SELANDER

relève 47 diabétiques (17,1 %) : c'est là un pourcentage très élevé. *L'ictère paraît donc un peu plus fréquent chez le diabétique que chez le sujet sain.*

— Age.

Le diabète sénile, apparu après la cinquantaine, voit souvent son évolution interrompue par un ictère ; d'autres raisons d'hépatite ictérogène, il est vrai, peuvent être incriminées, car il n'est pas rare de voir associés au diabète, spécificité, éthylisme, cholecystites lithiasique ou non, etc...

Le diabète des enfants ou des adultes jeunes, à l'inverse, se complique rarement d'ictère. P. WHITE, sur mille observations de diabète infantile, n'en signale pas ; les observations rapportées sont rares : ROTT cite une diabétique de 34 ans ; DIBOLD, une diabétique de 27 ans ; STEINITZ, un enfant de 17 ans ; STETSON et OHLER, un enfant de douze ans ; ROY, un enfant de 13 ans ; DUCAS et UHRY, deux enfants de 13 et 12 ans. PRIESEL et WAGNER — HOLECZEK — GOTTSTEIN et BOHE rapportent également quelques observations isolées. L'ictère survient ici sur un terrain neuf, sans autre cause de fragilité hépatique que l'hépatomégalie.

L'ictère s'observe chez l'adulte d'autant plus volontiers qu'il existe d'autres raisons de fragilité hépatique ; chez l'enfant il est d'observation plus rare.

B. — L'ICTÈRE

Le diabète ne confère aucun trait particulier à l'ictère. On peut observer :

- Un ictère catarrhal : c'est la forme la plus fréquente ;
- Un ictère prolongé (DIBOLD) ;

Un ictère aggravé, finalement mortel (BADE, FLAUN, MALMROS et PERSON) ;

Une hépatonéphrite maligne : ROTT en a observé un cas chez une femme de 34 ans, diabétique depuis 7 ans : ictère, anurie, hyperazotémie, et anémie macrocytaire regressèrent rapidement sous l'effet d'une thérapeutique polyvalente associant l'insuline, les solutions salées et sucrées, et l'extrait hépatique.

Il faut se garder de confondre le fond de teint jaune-paille caroténémique avec un subictère. Nous n'avons pas l'intention de tracer le tableau clinique complet de toutes ces variétés, il suffit d'en signaler ici les traits originaux.

Le symptôme le plus marquant est indiscutablement, *l'existence et la fréquence de l'hépatomégalie*. Le foie subit une augmentation notable de volume ; il est souvent hypertrophié en masse et dépasse le rebord costal de plusieurs travers de doigt ; dans une observation de DUCAS et UHRY, il atteignait l'ombilic. Il reste lisse, régulier et indolore. L'hypertrophie du foie peut certes exister au cours de l'ictère catarrhal ou de l'hépatite infectieuse épidémique (MEYTHALER) ; elle y est cependant plus rare et n'atteint qu'exceptionnellement de telles dimensions. Dans l'étude de VANNFALT, la différence est évidente : au cours de la même épidémie d'hépatite, le foie était accessible à la palpation chez 11 diabétiques sur 22 atteints d'ictères ; alors qu'il ne l'était que 7 fois sur 31 ictériques non diabétiques. L'hépatomégalie peut quelquefois précéder l'ictère comme chez le petit malade de STETSON et OHLER ; presque toujours, elle n'apparaît qu'avec l'ictère et disparaît avec lui. Chez quelques malades (DUCAS et UHRY -- BOULIN -- STETSON ET OHLER), enfin, elle persiste pendant plusieurs mois après la régression de l'ictère.

La phase ictérique est toujours plus prolongée chez les diabétiques ; c'est ainsi que la durée moyenne de l'ictère au cours de l'épidémie étudiée par VANNFALT était de 59 jours chez le diabétique et seulement de 38 jours chez les sujets non diabétiques. La durée de l'ictère est rarement de plusieurs mois comme chez le malade de DIBOLD.

Le syndrome biologique offre bien peu de particularités comme dans toute hépatite ictérigène, l'urobilinurie et la cholestémie sont élevées très précocement ; elles le restent très longtemps après la disparition de l'ictère, près d'un an dans une observation de DUCAS et UHRY. L'indice biliaire de Meulengracht n'est pas plus élevé chez les diabétiques que chez les non-diabétiques ; dans la statistique de VANNFALT, l'indice moyen était de 71 avec des variations allant de 17 à 180 chez les diabétiques avec hépatite, alors qu'il était de 67, avec des indices variant de 13 à 240 chez des ictériques non diabétiques.

Peu d'explorations fonctionnelles systématiques ont été réalisées ; STEINITZ a pratiqué chez plusieurs malades des épreuves au levulose, la courbe était pathologique au moment de l'acmé de l'ictère ; après guérison, elle redevient normale dans 9 cas, reste allongée dans un cas et pathologique dans un autre cas. DIBOLD recherche la tyrosine dans l'urine et conclut à une insuffisance hépatique chez un de ces malades ; des explorations hépato-pancréatiques enfin, ont été effectuées par RADVAL, sans résultat bien probant.

L'étude histopathologique du foie a été faite dans un petit nombre d'observations d'ictère avec diabète. Dans le cas de STETSON et OHLER, aucune lésion caractéristique n'était constatée dans le fragment biopsié. Il serait du plus grand intérêt pourtant de comparer les lésions à celles décrites dans l'hépatite épidémique par ROHOLM et IVERSEN — KRARUP, SIEGMUNT et VOEGT, etc... et de connaître les types histologiques de foie diabétique qui se compliquent le plus volontiers d'ictère.

L'ictère catarrhal représente la forme la plus commune d'hépatite ictérigène diabétique ; il se présente comme chez le sujet sain : seule l'hépatomégalie confère à l'ictère un cachet un peu spécial.

C. — LE DIABÈTE

L'ictère entraîne presque toujours un fléchissement de la tolérance hydro-carbonée, et aggrave donc le diabète. Chez un malade de GORTSTEIN, l'amélioration du diabète avant l'apparition de l'ictère, avait autorisé l'arrêt du traitement insulinaire ; après, la reprise de l'insulinothérapie devient indispensable. Chez un malade de DUCAS et UHRV la dose quotidienne d'insuline a dû être augmentée. PRIESEL et WAGNER ont observé un précoma diabétique au cours d'ictère. Dans l'épidémie de LUNDE, on signale deux comas mortels. Chez deux malades de STEINITZ, un de DIBOLD, et trois de BOULIN, l'aggravation du diabète a été définitive. Mais ce sont là des faits exceptionnels, si l'aggravation du diabète est habituelle elle n'est en général que passagère, de simples modifications de régime et une augmentation du taux d'insuline dans des proportions rarement considérables, permettent de juguler très vite les menaces d'acidose. Dans la plupart des cas enfin, après l'ictère, on peut revenir aux doses d'insuline et aux régimes antérieurs.

L'aggravation n'est cependant pas de règle ; dans quelques observations, telles celles de ERCLENTZ, l'ictère s'est accompagné d'une amélioration du métabolisme des sucres.

Deux éventualités sont donc possibles : on peut assister à l'aggravation ou à l'amélioration du diabète sous l'effet d'une hépatite ictéri-gène. Ces résultats ne sont pas faits pour nous étonner : au cours de tout ictère en effet, les troubles du métabolisme hydro-carboné sont constants ; nous avons constaté, au cours de cathétérismes sus-hépatiques effectués avec le Dr LATOUR, dans le service de M^r le doyen G. GIRAUD, le fléchissement très net de la fonction glycopexique du foie dans les phases préictérique et ictérique de l'hépatite épidémique ; à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse, la glycémie sus-hépatique est toujours plus élevée que la glycémie veineuse périphérique ; les résultats sont opposés à ceux obtenus chez le sujet normal. Puisque, au cours de l'ictère, le foie fixe moins de sucre et freine l'intensité de ses catabolismes-anabolismes, *il est logique de voir s'aggraver le diabète insulino-prive avec insuffisance glycogénique et s'améliorer les diabètes avec hyperglycogénie hépatique.* Ainsi s'expliquent les alternatives d'amélioration et d'aggravation du diabète d'un sujet à un autre, selon qu'il existe ou non une hyperhépatie.

Les symptômes qui accompagnent l'ictère peuvent, à certains moments, induire en erreur et en imposer pour une aggravation subite du diabète : à la phase préictérique, les troubles digestifs avec douleur épigastrique, nausées, vomissements, l'installation d'une lassitude et d'une apathie progressive, la diminution de la diurèse, l'aggravation du diabète, pourraient faire envisager une acidose diabétique au début, mais l'évolution ne tarde pas à infirmer cette hypothèse. De même, à la convalescence, la crise urinaire peut en imposer également pour une aggravation subite du diabète mais que ne confirme généralement pas le bilan humoral du malade. Aucune des deux éventualités ne résiste à une analyse critique objective des symptômes.

D. — PHYSIO-PATHOLOGIE DE L'ICTÈRE

Dans quelques observations, la cause de l'ictère n'est pas évidente, aussi certains auteurs n'ont-ils pas hésité à incriminer le diabète dans la genèse de l'ictère : **l'ictère serait un ictère métabolique.**

Les observations les plus caractéristiques sont celles d'ictère survenant en dehors de toute épidémie, sans étiologie précise, avec toutes les recherches biologiques et sérologiques négatives (STEINITZ — STETSON et OHLER — DUCAS et UHRY, etc...). Le malade de GRAYSEL et RADWIN par exemple, diabétique depuis l'âge de trois ans et demi, avec hépatomégalie et lipidémie élevée, équilibré avec 100 unités d'insuline par jour, présente plusieurs ictères en quelques années, sans explication satisfaisante.

En faveur de l'hypothèse métabolique, plaident principalement les *troubles de la fonction biliaire* inhérents au diabète ; il existe, nous l'avons vu, une forte proportion de diabètes avec hyperbilirubinémie ; on pourrait donc concevoir, dans certains cas, un taux de bilirubine circulante encore plus élevé, entraînant un ictère. En second lieu, *la surcharge cellulaire glycogénique ou grasseuse* va souvent de pair avec une hépatomégalie, elle pourrait entraîner *une compression des voies biliaires intra-hépatiques* et provoquer un « ictère par rétention ». STETSON et OHLER ont constaté une forte infiltration glycogénique, sans lésions de cirrhose et sans lésions cellulaires sur un fragment hépatique prélevé par biopsie, quelques jours après le début d'un ictère chez un enfant diabétique porteur depuis plusieurs mois d'une hépatomégalie. Ils ont invoqué ce dernier mécanisme dans cette observation bien que, nulle part, ils n'aient vu de thrombi biliaires.

De tels arguments sont, il faut le reconnaître, peu convaincants. L'hyperbilirubinémie, si elle est réelle chez beaucoup de diabétiques, n'a cependant jamais atteint des taux qui s'approchent seulement de ceux observés dans les ictères. D'autre part, il est difficile de concevoir une rétention biliaire par infiltration cellulaire : dans la maladie glycogénique, où les cellules hépatiques sont tellement tassées les unes contre les autres qu'elles ont un aspect végétal, l'ictère est exceptionnel. *L'éventualité d'un ictère métabolique est donc à rejeter au cours du diabète.*

L'ictère garde donc son mystère ; il est probable qu'on peut retrouver les mêmes mécanismes étiopathogéniques ordinairement invoqués dans tout ictère cryptogénétique.

Le rôle de l'inoculation par la seringue est, à l'honneur, depuis quelques années ; l'hépatite d'inoculation a, semble-t-il, été suspectée pour la première fois, voilà quelques vingt ans, dans une clinique de diabétiques. Tout le mérite en revient à FLAUM, MALMROS et PERSON qui ont incriminé le matériel à prise de sang dans l'épidémie observée en 1925. De nombreux auteurs, après eux, ont noté des hépatites en série dans des populations de diabétiques : STEINITZ (1931) — BADE (1936) — GRAMHAM (1938) — STOCKINGER et WENZEL (1938) — VANNFALT (1944) — ODIN (1945) — DROLLER (1945).

Lorsqu'il s'agit de seringues servant à des injections intra-veineuses, la contamination du matériel est évidente en raison de la nécessité d'aspirer un peu de sang pour s'assurer du catéthérisme. Lorsque les seringues sont employées uniquement pour des injections intra-musculaires, la contamination se produit souvent, parce qu'il y a un reflux de liquide dans la seringue à la fin de l'injection : l'examen microscopique décèle une quantité plus ou moins grande de globules rouges sur le piston (MORTON), enfin l'inoculation de la petite quantité de liquide à des volontaires est suffisante pour transmettre l'hépatite (DRILL et PAUL). La preuve d'une contamination par des seringues ne servant qu'à des prises de sang est plus difficile à fournir. Les expériences de MENDELSSOHN et WITTS (1945) à l'aide d'une seringue montée contenant du bleu de méthylène, celles de MALMROS, WILLANDER et HERNER (1948), reprises par CHRISTOL en France (1949) avec la fluoresceine, sont tout à fait démonstratives et concluantes à ce sujet : *chaque fois qu'on utilise une seringue non stérile ou mal stérilisée, il y a possibilité de transmettre un virus ictérique.*

Chez tous les diabétiques, comme chez tous les malades traités par la pénicilline ou la streptomycine, il est nécessaire d'user de seringues individuelles, qui, seules, peuvent mettre à l'abri des hépatites d'inoculation : Le diabétique en est tout spécialement menacé puisque leur surveillance nécessite des prises de sang répétées, et leur état, des injections régulières d'insuline.

La place de l'ictère thérapeutique, mérite toutefois d'être discutée.

— *L'insuline a une action eutrophique*, mais non toxique sur le foie ; il est vraisemblable que les quelques rares cas d'ictère insulinique publiés sont, en réalité, des hépatites d'inoculation.

— *De même l'insuline-protamine-zinc n'est pas*, semble-t-il, *nocive pour le foie*, malgré le zinc qu'elle renferme : parmi les diabétiques traités avec l'insuline ordinaire et ceux traités avec l'insuline-protamine-zinc VANNFALT a observé respectivement 11,1 % d'ictère dans le premier groupe et 13,3 % dans le second. Il ne semble pas exister une différence sensible entre les deux groupes et donc une action toxique spécifique de l'insuline-protamine-zinc sur le foie.

L'étiologie des ictères, chez les diabétiques, n'est donc pas univoque, elle ne diffère pas, à notre sens, de celle invoquée chez les individus non diabétiques ; ni la thérapeutique, ni le diabète ne peuvent être incriminés directement dans la genèse de l'ictère. Peut-être, observe-t-on, plus souvent chez les diabétiques, les hépatites d'inoculation ; en réalité les conditions d'asepsie et l'emploi de seringues individuelles en ont considérablement limité le nombre. Dans notre région où les virus ictériques sont rares, on peut dire que l'hépatite ictérique des diabétiques est exceptionnelle. Il est logique d'admettre que le dysfonctionnement hépatique, presque constant dans le diabète, joue un rôle favorisant sur la fixation de virus ictériques de rencontre et l'éclosion des hépatites.

BIBLIOGRAPHIE

1. - ALPHONSE P. et JUNET R. Acquisitions récentes dans l'étude de l'hépatite épidémique et de son traitement. *Rev. du foie* 2. 117-137. 1946.
2. - BADE A. Les ictères des diabétiques. *Munch. med. Wochen.* 83/5. 171-174. Janvier 1936.
3. - BOULIN R. L'ictère chez les diabétiques. *Rev. med. Française.* 6. 83-87. Juin 1943.
4. - BOULIN R., BOUR H., FERROIR et DESPRES. Ictère et diabète. *Sem. Hop. Paris.* 130-133. 8 février 1945.
5. - CARRIÈRE C. et GINESTE P. J. Foie et diabète sucré, la question du diabète hépatique. *Gaz. des Hop.* 109/2. 21 mars 1936.
6. - CHABROL E. et COTTET J. La cholalémie des hépatiques sans ictères. *Sem. Hop. Paris.* 21. 36. 1017-1019. 28 septembre 1945.
7. - CHRISTOL D. La pathologie par la seringue et son extension. *Presse Med.* 75. 1109-1112. 30 novembre 1949.
8. - DROLLER H. About break of hepatitis in a diabetic clinic. *Brit. Med. J.* 1. 523-624. 1945.
9. - DUCAS et UHRY. L'ictère chez les diabétiques. *Pres. Med.* 47. 19-21. 7 janvier 1939.
10. - GIRAUD G., CAZAL P. et MIROUZE J. Cirrhose hypertrophique, ictérogène, diabète et polynévrite d'évolution synchrone. Origine infectieuse possible. *Rev. du Foie.* 1. 61-71. Janvier-février 1949.
11. - GRAHAM G. Diabetes mellitus ; survey of changes in treatment during last 15 years. *Lancet.* 2. 1. 1938.
12. - GRAYSEL H. G. et RADWIN L. S. Hepatomegaly in juvenil diabetes mellitus treated with pancreatic extract. *Am. J. of. dis. of. child.* 56. 22. 1938.
13. - LABBE M. Leçons cliniques sur le diabète. Masson 1931.
14. - MALMROS H., WILANDER O. et HERNER B. Inoculation hepatitis. *Brit. Med. J.* 936. 938. 27 novembre 1948.
15. - MENDELSSOHN K. et WITTS L. J. Transmission of infection during withdrawal of blood. *Brit. med. J.* 1. 625-626. 1945.
16. - MORTON R. S. Syringe-transmitted jaundice. An inquiry and a plea. *Ibid.* 938-939. 27 novembre 1948.
17. - NAUNYN B. Des diabetes mellitus. Vienne. A. Holder. 1906. 284 p.
18. - ODIN M. Pathogenesis of inoculation hepatitis in hospital patients (possible role of imperfectly sterilized instruments used in obtaining blood samples). *Nord. med.* 25. 581-84. 1945.
19. - PAVEL. Les ictères. Masson ed. 1949. 150 p.
20. - PRIESEL A. et WAGNER R. Die pathologie u. Therapie der Kindlichen Zucker krankheit. *Erg. der inn. med. u. kinderh.* t. 36 p. 536. 1936.

21. - ROY L. M. La tuberculose pulmonaire chez les diabétiques. Etude clinique et thérapeutique. Thèse Paris 1936. 190 p.
22. STETSON R. P. et OHLER W. R. Hepatomegaly and jaundice in a juvenile diabetic. *New Engl. J. of. med.* 217. 627. Octobre 1937.
22. --- VANNFALT K. A. On the combination diabetes mellitus and acute hepatitis. *Acta med. Scand.* 117 /5 /6. 462-73. 1944.
23. - WHITE P. Diabetes in childhood and adolescence. Philadelphia. Lea and febiger. 169. 1932.

CHAPITRE II

SYNDROMES HÉMORRAGIPARES

Les grandes maladies hémorragiques, hémophilie et hémogénie, ont subi l'assaut des techniques nouvelles et se trouvent de ce fait partiellement démembrées au profit des syndromes hémorragiques, individualisés grâce aux acquisitions physiologiques récentes concernant l'hémostase et mises en application dans l'inventaire d'un hémorragique.

L'étude systématique des facteurs hépatiques de la coagulation (mesure du fibrinogène, du taux de prothrombine) n'a pas révélé dans le diabète, d'anomalies majeures, tout au plus, dans quelques cas isolés, avons-nous constaté une baisse modérée du taux de prothrombine, mais n'atteignant jamais des valeurs assez basses pour engendrer un syndrome hémorragique. *A priori donc, les syndromes hémorragiques d'origine hépatique ne sont pas très fréquents dans le diabète sucré.*

Effectivement, *les syndromes hémorragipares*, à l'exception de ceux qui portent leur signature étiologique comme dans les cirrhoses diabétiques ou les affections hémorragipares surajoutées, sont d'une très *grande rareté dans le diabète sucré.*

Les hémorragies par contre sont fréquentes.

JOSLIN rapporte, dans son traité, les cas d'hémorragie qu'il a observés et signale que sur 5.669 décès de diabétiques, 472 sont en rapport avec une hémorragie cérébrale. Les hémorragies gastro-duodénales sont également d'observation courante. BOULIN en a fait une synthèse récente : il incrimine l'acidose diabétique, et dans quelques cas discute le rôle de l'insulinothérapie. Il n'est pas exceptionnel également, de constater au cours de comas hypoglycémique ou diabétique, des hémorragies du tractus gastro-intestinal. Les hémorragies les plus fréquentes sont incontestablement *les hémorragies rétiniennes* ; elles sont presque constantes chez les vieux diabétiques.

Il n'y a pas de caractères spécifiques propres aux hémorragies diabétiques. *Il est difficile d'incriminer un facteur portant sur la coagulation ou sur l'hémostase.* Par contre *les lésions d'artériosclérose sont constantes* et suffisent à elles seules dans la plupart des cas, à tout expliquer. Le foie intervient il est vrai, dans la création et le développement de l'ar-

tériosclérose diabétique ; nous avons vu comment au livre précédent ; RABINOWITCH, pour des raisons sensiblement identiques soutient le même point de vue.

En conclusion, le foie ne participe aux hémorragies des diabétiques qu'en favorisant l'installation de *la fragilité vasculaire*, caractéristique de certains types de diabète.

BIBLIOGRAPHIE

BOULIN R. Hémorragies gastriques chez les diabétiques. *La médecine* Paris. 3-9 septembre 1946.

RABINOWITCH. Relationship between impairment of liver function and premature development of arteriosclerosis in diabetes mellitus. *The Canadian med. assoc. Journ. Montréal* 58/6. 547-556. 1948.

CHAPITRE III

SYNDROMES DE DYSHYDRATATION

L'étude du métabolisme de l'eau et des électrolytes compte au nombre des explorations métaboliques les plus complexes à mener et à interpréter chez les diabétiques. Le diabète s'accompagne, nous l'avons vu, d'anomalies fonctionnelles du foie, des reins, des tissus, et il est toujours difficile de faire la part de chaque facteur dans les troubles hydriques. De plus dans le diabète, les anomalies du métabolisme de l'eau sont polymorphes : on peut observer *des états de déshydratation* graves dans les acidoses, et *des syndromes hydropigènes*, chez les malades traités principalement.

A — ETATS DE DÉSHYDRATATION

1^o Symptomatologie.

La notion de « déshydratation » est bien connue, notamment dans le coma diabétique. Tous les traités et tous les articles consacrés au coma diabétique insistent sur l'état d'exsiccose des malades et décrivent leur aspect dramatique. *Une bonne part de la symptomatologie de l'acidose grave, il ne faut pas l'oublier, dépend directement de l'état de déshydratation.*

L'expression clinique de la phase préliminaire du coma est très variable : parfois elle se manifeste par des malaises divers : des nausées, une perte de l'appétit et même de la soif, une certaine angoisse respiratoire qui peut être passagère, de la céphalée, de l'asthénie.

Lorsque l'acidose grave est installée, l'état de déshydratation est manifeste Il est dû, moins aux vomissements qui demeurent discrets et à l'ampleur de la respiration qui n'est pas toujours à ce point profonde, qu'à la déperdition par les urines de l'eau et des électrolytes nécessaires pour diluer les corps cétoniques et permettre leur excrétion. L'aspect du mala-

de est très caractéristique : le faciès est tiré, émacié, les globes oculaires affaiblis hypotoniques ; la langue sèche, la peau flasque garde le pli, les muscles sont mous. *Le syndrome de déshydratation tient partiellement sous sa dépendance l'une des complications capitales du coma diabétique, le collapsus cardio-vasculaire.*

La thérapeutique de l'acidose grave basée sur l'insulinothérapie massive et aussi précoce que possible, et la réhydratation également précoce et massive peut transformer complètement le pronostic. L'administration de solutions salées est le geste thérapeutique le plus important dans le traitement du coma diabétique après l'administration d'insuline. Sous l'effet d'une telle thérapeutique, on voit disparaître un à un tous les symptômes. Parfois cependant l'utilisation du potassium est nécessaire lorsque persistent des troubles parétiques attribuables à une hypokaliémie confirmée par les tracés électrocardiographiques.

2^e Données biologiques.

Les études biologiques les plus récentes ont montré que le syndrome de déshydratation peut être mis en évidence avec une intensité variable dans tous les cas de coma diabétique. La thèse de PLATTNER, inspirée par R.S. MACH, renferme les acquisitions les plus importantes et les plus nouvelles sur ce sujet. Nous y renvoyons le lecteur qui pourrait être intéressé par cette question ; l'aborder ici nous éloignerait du cadre que nous nous sommes assigné.

Dans l'acidose diabétique grave, il y a perte simultanée d'électrolytes et d'eau. Divers facteurs contribuent à la déshydratation, ce sont : la diminution d'apport de sel et d'eau, la perte d'eau et d'électrolytes par la voie rénale dans la période précédant le coma, les vomissements et l'augmentation de la ventilation pulmonaire lors de la grande respiration acidotique. *La perte des électrolytes se produit pendant l'acidose*, elle est néanmoins amorcée par la polyurie et la glycosurie précidotiques. Les transferts d'électrolytes du milieu extra-cellulaire dans la cellule ne donnent pas une explication suffisante de la déchloruration. Il faut savoir en effet que la perte des électrolytes ne s'effectue pas toujours de la même manière ; *Si la déchloruration et la perte de sodium sont presque constantes, le taux du potassium, lui, est variable :*

-- *Un syndrome d'hypokaliémie* a été observé par HOLLER — STAHL et KUHLMANN — BURNETT et BURROWS — DUNCAN. Il est très souvent secondaire à la thérapeutique insulinique ; aussi les auteurs ont-ils proposé de compléter systématiquement la thérapeutique de rechloruration par l'administration de potassium.

-- *Un syndrome d'hyperkaliémie* a été signalé par MARTIN et WERTMANN — FINCH, SAWIER et FLYNN. Ce fait incline au contraire à réserver le traitement par le potassium aux syndromes caractérisés d'hypokaliémie.

Si nous nous sommes permis de telles digressions, c'est simplement pour montrer une fois encore que les troubles métaboliques du coma diabétique ne sont pas tous superposables.

3^o Essai physio-pathologique.

La triade, *hyperkaliémie-hyponatrémie-hypochlorémie* rappelle parfaitement bien le *syndrome d'insuffisance de désoxycorticostérone*.

Au contraire, la *baisse totale des électrolytes* s'observe plus volontiers dans les *syndromes d'origine hypophysaire*.

L'augmentation du sodium et du chlore et la diminution du potassium se voient enfin après traitement insulinique massif.

Insuffisance de désoxycorticostérone dans un cas, origine hypophysaire ailleurs, inondation insulinique enfin, telles sont les grandes causes possibles des troubles hydriques. Ils montrent amplement la complexité des faits communément observés dans les acidoses diabétiques graves.

Le rôle du foie n'est pas du tout démontré ici, il est probable qu'il intervient toutefois ; on connaît son importance dans la destruction et la transformation réciproque des stéroïdes surréniaux ; la désoxycorticostérone par exemple, sous l'effet de certains corps chimiques, tel l'acide ascorbique, se transforme en 11-oxystéroïdes dans le foie. Ce seul processus laisse entrevoir un mécanisme ingénieux susceptible d'expliquer certains comas diabétiques : le foie dévie la désoxycorticostérone et inonde l'organisme de 11-oxystéroïdes : ainsi s'explique le syndrome hyperglycémique avec acidocétose, et le syndrome d'insuffisance surrénale aiguë en désoxycorticostérone avec collapsus cardio-vasculaire, troubles hydriques et tendance à l'anurie et aux néphrites. Voilà une des raisons qui rend compte de la fréquence, jusqu'ici inexplicée, des néphrites dans les comas diabétiques surrénaliens.

Si l'étude de la déshydratation nous a retenu, ce n'est pas tant par l'importance du rôle du foie, que parce que cette étude s'intègre parfaitement dans l'hypothèse de travail que nous avons proposée et qu'elle vient parfaire dans un domaine très différent, les conceptions et les vues que nous soutenons. Elle permet enfin de mieux saisir les syndromes hydropigènes qui eux, par contre, cadrent mieux dans l'exposé des complications hépatiques du diabète sucré.

B SYNDROMES HYDROPIGÈNES

A côté des classiques oedèmes d'origine cardiaque et rénale, il est, chez les diabétiques, des syndromes hydropigènes qui ressortissent d'une cause hépatique ou hormonale. Il est juste d'incriminer le foie puisque nous connaissons les importantes hépatites histologiques et biologiques du diabète, mais il faut aussi réserver une place importante, en matière de diabète, aux infiltrations aqueuses d'origine hormonale.

1^o Symptomatologie.

Chez les diabétiques non traités, le syndrome hydropigène peut être observé, il est néanmoins exceptionnel : BOENHEIM pense qu'il est en rapport avec un trouble tissulaire qui, il faut bien le reconnaître, est

assez mystérieux. Il ne nous a pas été donné d'observer de tels cas et nous n'en avons pas trouvé de bien démonstratifs dans la littérature.

Moins exceptionnels sont les œdèmes du diabète traité par l'insuline. Nous en avons observé deux cas tout à fait caractéristiques (observations N° 4 et N° 15). Ils ne présentent aucune particularité notable : ce sont des œdèmes blancs, mous, prenant le godet. Leur importance est très variable allant de la simple infiltration malléolaire vespérale, de l'œdème discret des paupières, au grand œdème entraînant un accroissement pondéral qui peut atteindre ou dépasser dix à quinze kilos. Chez notre malade N° 15, l'augmentation de poids était de 30 kilos. A l'opposé, dans quelques cas, l'infiltration n'est décelable que par la pesée systématique. Certaines augmentations de poids, incompatibles avec la valeur calorique du régime et parfois observées chez les diabétiques rendus aglycosuriques par l'insuline, sont dues à un œdème latent ; ce peut être aussi le stade initial d'un œdème qui s'extériorisera quelques jours plus tard.

L'évolution de l'œdème est toujours favorable. Abandonné à lui-même, RAMBERT estime qu'il regresse spontanément malgré la continuation de l'insuline la regression est souvent lente et irrégulière, tel est le cas de l'observation N° 4. Au contraire, dans l'observation N° 15, les œdèmes monstrueux n'ont cédé qu'à l'interruption, contre notre gré d'ailleurs, de l'insulinothérapie ; en quelques jours, le malade a perdu trente kilos d'œdème ; un état de déshydratation s'est même installé et le malade devait succomber quelques jours plus tard dans un coma diabétique irréversible.

Le repos au lit, le régime déchloruré, l'emploi des diurétiques, la restriction des liquides accélère la résorption des œdèmes. La suppression de l'insuline n'est pas toujours nécessaire ; elle ne peut être envisagée que si l'indication n'en est pas impérieuse ; dans tous les autres cas, elle risque de provoquer une poussée d'acidose.

La guérison peut être définitive, mais assez fréquemment l'œdème récidive à plusieurs reprises (Observ. N° 4).

Les circonstances d'apparition sont variables ; l'œdème s'observe le plus souvent chez l'adulte jeune atteint de diabète grave et recevant des fortes doses d'insuline : il s'agit quelquefois d'un accident précoce du traitement (observation N° 15), d'autres fois d'un accident tardif (observation N° 4) ; il survient d'ordinaire, selon RAMBERT, chez des sujets traités depuis plusieurs mois et même plusieurs années. En réalité, aucune de ces conditions étiologiques n'est restrictive. Les œdèmes peuvent se voir enfin chez les sujets âgés comme chez les jeunes.

2° Données biologiques.

Il n'existe pas de syndrome biologique humoral ou histologique hépatique propre aux œdèmes insuliniques. Pendant le syndrome hydropigène le fonctionnement hépatique reste identique à ce qu'il était avant, l'intégrité du fonctionnement rénal est enfin constante ; les quelques fluctuations humorales signalées sont toujours discrètes et n'apportent aux discussions pathogéniques aucune base solide.

3° Mécanismes étio-pathogéniques.

De multiples causes ont été invoquées : l'œdème peut être dû à l'insuline elle-même ou aux impuretés qui lui sont associées. Les œdèmes ont été, d'observation fréquente, lors de l'introduction de l'insuline en thérapeutique ; la purification des produits commerciaux a entraîné leur disparition presque complète, ils sont réapparus pendant la période difficile de 1940 à 1945. Quelques faits cependant s'opposent à cette conception : des produits de provenance très diverses se sont révélés hydropigènes, l'emploi du même lot de fabrication qui a provoqué l'œdème n'empêche pas sa régression.

L'insuline paraît donc avoir une action directe sur le métabolisme hydrique et sur les électrolytes.

Les faits expérimentaux concernant le rôle de l'insuline sont assez discordants. L'action sur la diurèse (VILLA — HALDANE et KAY — LE CLERC), sur la teneur en eau du sang (HALDANE et KAY — WIDAL et ABRAMI — DRABKIN et EDWARDS — CHAIKELIS), sur la fixation de l'eau dans les tissus (DRABKIN — YANNET) a fait l'objet de peu de recherches et les résultats sont trop fragmentaires pour permettre une conclusion. Le mécanisme, par lequel l'insuline détermine, chez le diabétique principalement, la fixation tissulaire de l'eau reste obscur ; toutes les hypothèses sont autorisées : rétention chlorurée, perte de potassium, diminution de la tension osmotique des protéines, reconstitution de la réserve alcaline, hydrophilie accrue des tissus... *il n'est pas impossible que le foie, dans ces différents mécanismes, joue un rôle déterminant*, il reste cependant à prouver avec certitude.

Dans quelques diabètes, au cours du traitement insulinique, apparaît un syndrome hydropigène ; il est probable qu'une *instabilité pré-existante des électrolytes*, chlore, sodium, potassium, *favorise l'installation des œdèmes* ; un excès de désoxycorticostérone, de lobe postérieur d'hypophyse, peut-être d'hormone somatotrope sont autant d'éventualités à discuter ; si nous les évoquons seulement c'est afin de souligner les mécanismes possibles de syndrome hydropigène chez le diabétique traité. Ils apportent une preuve nouvelle de la complexité des processus physio-pathologiques dans l'installation d'un syndrome hydropigène au cours d'états diabétiques divers.

Les troubles du métabolisme de l'eau dans le diabète sont donc polymorphes, puisqu'ils peuvent se traduire par un état de déshydratation ou par un syndrome hydropigène. Il est très probable que des dysfonctionnements hormonaux variés sont à leur origine ; peut-être le foie intervient-il comme centre de transformation hormonale et comme source d'électrolytes neufs. En aucun cas cependant, on ne peut inférer d'un syndrome de déshydratation à une insuffisance hépatique avérée. Le foie obéit aux stimuli variés qu'il reçoit, même s'ils sont désordonnés, il exécute ce que lui demandent les hormones qui interviennent dans le métabolisme du sel et de l'eau.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ATCHLEY D. W. et LOEB R. F. On diabetic acidosis *J. clin. invest.* XII. 297. 1933.
2. — BAUMEL J. et SERRE H. Le syndrome hydropigène dans les maladies du foie. Vigot édit. 1937, 136 p.
3. — BOENHEIM W. Contribution à l'étude de l'oedème diabétique. *Deutsch. Arch. F. Klin. Med.* 143. 1-2. Août 1923.
4. — CACHERA R. Les œdèmes d'origine hormonale. *Sem. Hop. Paris.* 41. 2469-2482. 7 novembre 1947.
5. — CHAIKELIS A. S. The effect of insulin on the glucose. Chloride relationship and anhydremia in the blood of rabbits. *J. Biol. Chem.* 105. 767-778. 1934.
6. — DORE R. Essai de pathogénie de l'hydrémie insulinique. *B. M. Soc. Med. Hop. Paris.* 302. 20 février 1931.
7. — DRABKIN D. L. et EDWARDS D. L. The production of anhydroemia with insulin. *Am. J. Physiol.* 70. 273. Octobre 1924.
8. — DRABKIN D. L. et SHILKRET. Anhydroemia with insulin and water intake. *Proc. Soc. expert. Biol. and med.* 369. 1935.
9. — FINCH C. A., SAWYER C. G. et FLYNN J. M. Clinical syndrome of potassium intoxication. *Am. J. Med.* 1. 337. 352. 1946.
10. — GAMBLE J. L. Constitution chimique, physiologique et pathologique du liquide extra-cellulaire. Traduct. F. A. Velay. G. Dorin et C^o ed. 1948. 181 p.
11. — HALDANE J. B. S. et KAY H. D. The effect of insulin on blood volume. *J. of. Physiol.* 59. 193. 1924.
12. — HOLLER J. W. Potassium deficiency occuring during the treatment of diabetic acidosis. *J. A. M. A.* 131. 1189-1186. 1946.
13. — LANGERON, PAGET et LEDIEU. Glandes endocrines et métabolisme de l'eau. Doin ed. 1934. p. 96 et 172.
14. — LAWRENCE R. D. Treatment of coma and precomatose condition. In «the diabetic life ». J. A. Churchill. Ltd Londres. 1944. 117-126.
15. — LE CLERC V. La diurèse aqueuse au cours de l'hypoglycémie insulinique. *C. R. Soc Biol.* 123. 273-75. 1936.
16. — MACH R. S. Les troubles du métabolisme du sel et de l'eau. Masson et C^o ed. Paris, F. Roth. ed. Lausanne 1946.
17. — MARTIN H. E. et WERTMANN M. Serum potassium, magnesium and calcium levels in diabetic acidosis. *J. Clin. invest.* 26. 217-228. 1947.
18. — PLATTNER H. C. Les troubles du métabolisme de l'eau et des électrolytes dans le coma diabétique. Thèse Genève 1949. 71 p.
19. — RAMBERT P. Les oedèmes insulíniques. *Paris Med.* 82-84. 30-mars 1945.
20. — STAHL J. et KUHLMANN D. A propos du traitement du coma diabétique. *Presse Med.* 55. 802-803. 1947.

21. WIDAL F., ABRAMI P. L'hydrémie au cours du diabète traité par l'insuline variations de l'indice réfractométrique du sérum. *C. R. Ac. Sc.* 178, 2144. 1924.
22. WINTER. Influence de l'insuline sur le métabolisme de l'eau chez les sujets sains et chez les diabétiques. *Acta Med. Scand.* 80/1. 27 juin 1933.
23. YANNET H. Effect of prolonged insulin hypoglycemia on distribution of water and electrolytes in brain and in muscle. *Arch. Neur. a. psych* 42. 237-247. Août 1939.

CHAPITRE IV

HÉPATOMÉGALIE ET POLYCORIE HÉPATIQUE

Les modifications de volume et de consistance du foie ont été les premières manifestations hépatiques signalées dans le diabète sucré. Bien avant l'ère insulinique, MEAD (1848), PEPPER (1884), NAUNYN (1906), UMBER (1914), ADLESBERG et PORGES, PRIESEL et WAGNER, WHITE, etc... signalent l'augmentation du foie qu'ils mettent sur le compte de l'infiltration graisseuse. Depuis l'avènement de l'insulinothérapie, le diabète sucré a suscité des quantités innombrables de travaux, et l'hépatomégalie est considérée comme un des grands symptômes qui séparent des formes très différentes de diabète. Le syndrome de Pierre MAURIAC représente par exemple un des types les plus achevés, un des mieux isolés du diabète infantile : c'est à Pierre MAURIAC que revient le mérite d'avoir individualisé l'hépatomégalie qui survient chez l'enfant diabétique et qui est associée à un retard de croissance et à une anomalie dans la répartition des graisses de couverture.

De ce chapitre, nous excluons les hépatomégalies qui n'ont pas de lien avec le diabète et surviennent à titre d'affection surajoutée. Les cirrhoses des diabétiques constituent également une question tout à fait à part et font l'objet d'un chapitre spécial. En revanche, il est, au cours d'un diabète banal, des hépatomégalies qui relèvent directement des troubles métaboliques et qui méritent plus d'attention qu'il n'est coutume de leur accorder : DEBRE propose de les rassembler sous le terme générique de « polycorie » ; c'est, sur de tels cas, que nous avons l'intention de nous arrêter.

A — ÉTIOLOGIE

— Fréquence.

Il est difficile de schématiser la fréquence de la polycorie diabétique et de donner des précisions par rapport à la totalité des cas de diabète. Les statistiques que nous offre la littérature varient de façon assez nota-

ble dans leur conclusion. Leurs contradictions tiennent à plusieurs causes : tout d'abord, un grand nombre sont d'origine hospitalière et concernent des diabétiques graves ; or ce ne sont pas toujours ces formes qui donnent le plus de manifestations hépatiques. En second lieu, les statistiques datent de périodes différentes et reflètent, dans leurs conclusions, l'effet des régimes et des thérapeutiques du moment. Ainsi, LECORCHE considérait le gros foie comme un symptôme constant du diabète sucré ; c'était l'époque où l'on conseillait les régimes très riches en viande et en graisse, afin d'éviter l'amaigrissement chez le diabétique. Ultérieurement, GLENARD, LEPINE, CARRIÈRE et GINESTE sont moins absolus, mais le pourcentage d'hépatomégalie n'est pas inférieur à 40 %. Si l'on tient compte des diverses statistiques, on peut estimer que *le foie est modifié dans son volume et sa consistance, dans une proportion de cas oscillant entre 40 et 60 %*. Nous avons, pour notre part, observé 16 hépatomégalies dans les quarante diabétiques explorés ; soit dans 40 % des cas.

— Age.

Il y a intérêt à tenir compte de l'âge des malades, car l'atteinte de la glande hépatique n'a pas, semble-t-il, une égale répartition au cours des diverses décades de l'existence : le gros foie se rencontrerait surtout dans le diabète des jeunes.

HANSSEN relève douze hépatomégalies chez quarante quatre diabétiques de moins de vingt ans, et une seule chez deux-cent-trente-deux diabétiques de plus de vingt ans. La discordance est ici excessive ; elle ne correspond pas à la moyenne des cas observés.

WHITE et MARBLE, tout en estimant que l'hépatomégalie est une des complications les plus importantes du diabète juvénile sévère, n'en retrouvent que soixante observations sur mille-soixante-dix-sept malades dont le diabète est apparu avant quinze ans (six pour cent).

Tout à l'opposé, les constatations anatomiques de WARREN font de l'hépatomégalie un symptôme de l'adolescence, et de l'âge mur.

Dans notre étude, menée sur quarante diabétiques pris au hasard, nous notons quatre hépatomégalies sur dix diabètes infantiles et juvéniles, et douze sur trente diabètes adultes et séniles. *La proportion est donc la même, quarante pour cent, dans chacun des deux groupes.*

— Sexe.

La polycorie ne marque pas de préférence ; elle atteint indistinctement l'un et l'autre sexe.

B — LE DIABÈTE

Le diabète revêt chez l'enfant et chez l'adulte une allure différente lorsqu'il existe une hépatomégalie.

Chez l'enfant et l'adolescent, le diabète est sévère ; le malade a subi souvent de multiples attaques d'acidose, et même des épisodes comateux. Le régime est mal suivi, l'apport glucidique riche. La glycosurie est importante, la glycémie est très élevée et atteint souvent un sommet matutinal. Des corps cétoniques sont trouvés dans les urines, la réserve alcaline peut s'effondrer contrairement à ce qu'on observe dans la maladie de Von GIERKE, la courbe glycémique est de type diabétique à l'épreuve alimentaire, et la réponse de la glycémie à l'injection d'adrénaline est normale. Les jeunes malades, enfin, n'ont pas l'hypersensibilité à l'insuline, si particulière à la glycogénose. Le diabète est, dans la règle, très instable, l'enfant oscille entre les accidents d'acidocétose et d'hypoglycémie. En somme, il s'agit de diabètes sévères, instables, restés sans contrôle suffisant et mal équilibrés.

L'insulinothérapie nécessite, enfin, des doses importantes, qui sont malgré tout insuffisantes à juguler parfaitement le syndrome diabétique.

En revanche, chez l'adulte, le diabète est polymorphe : quelquefois, il est bénin ; c'est plus, alors, une infirmité qu'une maladie réclamant des soins hospitaliers ; d'autres fois, il est grave et revêt alors le même caractère que celui de l'enfant.

L'hépatomégalie n'est donc pas un signe qui puisse laisser augurer chez l'enfant et, principalement, chez l'adulte, de l'intensité du diabète

C — MANIFESTATIONS HÉPATIQUES

a) Signes d'insuffisance hépatique.

Il n'y a pas de splénomégalie, l'ascite n'a été signalée que dans quelques rares observations (JACCOTTET, BOULIN, UHRY, DUCAS, ELIACHAR). Les œdèmes des membres inférieurs ont été relatés par BOULIN et MOURIQUAND ; nous les avons observés de façon prolongée chez deux de nos malades. Il peut exister, enfin, une discrète circulation veineuse pariétale qu'HOUEY retrouve dans cinquante pour cent des observations publiées. Mais ce sont là des symptômes inconstants qui cèdent le pas à l'hépatomégalie.

b) Hépatomégalie.

L'hépatomégalie est, en effet, presque toujours isolée et n'apparaît que secondairement après le diabète. Les premières recherches motivées par le diabète ont consigné son absence. Dans de rares cas (SUNDAL, WAGNER et PARNASS, Van CREVELD), le gros foie est présent d'emblée, dès le début de l'affection.

Chez l'enfant, on le décèle de deux à huit ans après le début du diabète dans la statistique d'HANSSEN, cinq ans après, dans celle de WHITE et MARBLE. L'hépatomégalie est très importante ; dans quelques cas, elle peut déformer l'abdomen qui saille en avant ; presque toujours elle atteint l'ombilic ou le dépasse ; le foie est ferme, lisse, régulier, il est indolent. Il subit de grandes variations dans ses dimensions tantôt on assiste à une poussée aiguë, sa consistance s'accroît et il devient douloureux ; il existe aussi des phases de régression où le foie rentre presque complètement sous le rebord costal.

Chez l'adulte, le foie n'a jamais les proportions qu'il atteint chez l'enfant ; s'il dépasse le rebord costal de quelques centimètres, il est rare de le voir s'étaler jusqu'à l'ombilic ; il n'a aucun caractère distinctif propre.

c) Explorations hépatiques fonctionnelle et histologique.

Elles confirment, sur le plan métabolique, ce que nous suspicions par les seules données cliniques, le *polymorphisme du gros foie diabétique* : tous les types de foie décrits dans le diabète peuvent en effet compter, dans leur symptomatologie, une hépatomégalie, comme signe facultatif : qu'on en juge par les données suivantes, extraites de nos observations :

— Diabète infantile et juvénile :

diabète « glucidique » : un cas sur trois avec hépatomégalie ;

diabète « protido-glucidique » : deux cas sur trois ;

diabète « polymétabolique » : un cas sur quatre.

— Diabète adulte et sénile :

Diabète « glucidique » : quatre cas sur six avec hépatomégalie ;

Diabète « protido-glucidique » : trois cas sur dix ;

Diabète « polymétabolique » : quatre cas sur onze ;

Diabète « toxique » : un cas sur trois.

De plus, dans quelques cas, la ponction-biopsie permet un diagnostic de découverte : les cirrhoses diabétiques et la cirrhose pigmentaire, dans leurs formes dégradées, sont révélées par exploration biopsique systématique. — Nous consacrons aux cirrhoses le chapitre suivant.

Il faut donc retenir qu'à une hépatomégalie ne correspond pas nécessairement une lésion histologique ou un bilan fonctionnel particulier.

d) Modalités évolutives.

Certaines hépatomégalias diabétiques sont *sensibles à l'insuline*, et rétrocedent vite sous l'effet de la thérapeutique. Il est probable que la régression est due à l'action antistéatogène centro-lobulaire de l'insuline.

GRAYZEL et RADWIN ont observé la régression de l'hépatomégalie du diabète infantile sous *l'effet d'un traitement lipotrope*. Chez l'adulte, quelques observations isolées peuvent être rassemblées également : DRAGSTEDT (quatre cas), ROSENBERG (deux cas), BASTENIE (quinze cas) ; seules, les deux observations de ROSENBERG sont accompagnées de vérifications histologiques : dans les deux cas, la stéatose diminue, mais toutefois ne retrecit pas totalement après le traitement antistéatogène.

Ces résultats, pour la plupart anciens, sont encore trop parcellaires pour autoriser une généralisation. Ils ne concordent pas avec les résultats thérapeutiques que nous avons nous-même obtenus, après vérification histologique du parenchyme. Ils n'ont pas enfin de base scientifique suffisante puisqu'ils ne reposent pas sur des vérifications histologiques et que le seul critère d'efficacité des facteurs lipotropes est la régression de l'hépatomégalie ; il n'est pas inutile de rappeler ici, que dans les 2 seuls cas vérifiés, la stéatose persistait. L'insuline, de plus, dans les cas publiés, est presque toujours associée aux facteurs lipotropes ; or nous l'avons vu, le seul contrôle du diabète par l'insuline, peut faire rétroceder la stéatose et l'hépatomégalie. Nous émettons donc quelques doutes, une fois encore, sur l'efficacité des facteurs lipotropes dans l'hépatomégalie du diabète sucré.

D — ESSAI D'INTERPRÉTATION DE QUELQUES PROBLÈMES POSÉS PAR L'HÉPATOMÉGALIE DU DIABÈTE SUCRÉ

L'hépatomégalie dans le diabète sucré soulève tout un ensemble de problèmes qui méritent discussion ; ce sont :

— *Chez l'enfant* : les liens qui unissent ou séparent l'hépatomégalie diabétique, de la maladie glycogénique de Von GIERKE et de la stéatose de DEBRE.

En second lieu, la place nosologique dans le diabète sucré du syndrome de Pierre MAURIAC.

— *Chez l'enfant comme chez l'adulte* enfin, la valeur physio-pathologique générale de l'hépatomégalie diabétique.

1° Liens avec la Maladie Glycogénique de Von Gierke.

Nous n'envisagerons ici, bien entendu, que les diabétiques avec hépatomégalie par hyperglycogénie.

a) ETAT ACTUEL DE LA QUESTION :

Certains auteurs, tels MURY, ROSENBUSCH, RAIHA, estiment que *la glycogénèse est, chez les diabétiques, indépendante du diabète*, et en rapport avec un dysfonctionnement des centres hypophysaires ou diencephaliques primitif ou secondaire à la thérapeutique insulinique. Ils séparent donc nettement le diabète et l'hépatomégalie qui serait ici associée au diabète sans en être la conséquence.

DEBRE, LAMOTTE et Mme LAMOTTE-BARILLON, sans dissocier, comme les auteurs précédents, le gros foie du diabète infantile, *distinguent très nettement la polycorie diabétique de la maladie glycogénique* :

— *Dans le domaine clinique* la maladie glycogénique se présente comme une affection congénitale souvent familiale ; l'état général demeure excellent, l'embonpoint et le type morphologique sont enfin très spéciaux. Toutefois UHRY, DUCAS et ZAMBROWSKI n'admettent pas tous les symptômes précédents, comme des critères sûrs, pour séparer la maladie glycogénique de la polycorie diabétique.

— *Le syndrome biologique* de la maladie glycogénique se caractérise ensuite par l'absence d'élévation glycémique, après injection d'adrénaline ou d'insuline ; tandis que, chez les diabétiques, dans les mêmes circonstances, on observe une hausse importante du sucre sanguin.

— *La nature chimique* du glycogène, enfin, n'est pas identique dans les deux cas : Dans la maladie de Von GIERKE, le glycogène, après prélèvement, est très stable et fermente difficilement ; il est, au contraire, chez le diabétique — comme chez le sujet normal — très labile et très vite détruit par autolyse.

Si, sur le plan anatomique statique, les deux affections offrent de multiples ressemblances, l'étude suivie du métabolisme des hydrates de carbone laisse donc entrevoir de nombreuses différences chimiques, si bien qu'il est tentant, comme le fait remarquer HOUET, d'envisager les polycories comme l'expression d'un trouble de l'appareil enzymatique cellulaire, qui seraient par essence, différentes des hépatomégalies diabétiques.

LOUBATIÈRES, partant de l'expérimentation animale, pense au contraire, qu'il n'y a pas de différence essentielle entre les deux affections qui, l'une et l'autre, dépendraient d'un hyperfonctionnement hypophysaire. Rappelons que Mme LAMOTTE-BARILLON, dans sa thèse, soutient un point de vue diamétralement opposé, l'origine hypophysoprive de la maladie glycogénique à partir de faits expérimentaux discutables et infirmés actuellement par des recherches plus récentes.

Selon LOUBATIÈRES l'état diabétique tient au comportement différent des animaux dans la réaction de leur pancréas endocrine, en lutte contre l'hyper-ante-hypophysie : « ou bien, les îlots de Langherans sont vaincus, et la quantité d'insuline élaborée n'empêche pas l'installation du diabète ; ou bien, la capacité de résistance des cellules endocrines pancréatiques est supérieure à la puissance diabétogène de l'hypophyse,

et le diabète n'apparaît pas. Le résultat de la lutte entre ces deux hormones détermine le niveau de la glycémie qui, suivant les cas, peut être plus élevée, égale ou plus basse que normalement ». Chez le même malade polycorique, il n'est pas exceptionnel d'assister à diverses reprises à une glycosurie passagère, témoin le malade de PARNAS et WAGNER qui, d'abord polycorique, devient ensuite diabétique puis, finalement, guérit complètement.

Les capacités fonctionnelles et réactionnelles différentes des individus expliquent enfin les comportements variables de l'organisme soumis aux épreuves cliniques de surcharge glucosée ou d'hyperglycémie adrénalinique : « Si le sujet a tendance à devenir diabétique, les flèches d'hyperglycémie seront plus élevées et le retour au niveau normal sera plus long. Si, par contre, il est en phase de diabète-résistance, sa capacité d'utilisation des glucides sera plus grande, les épreuves ci-dessus s'exprimeront par des flèches d'hypoglycémie moins élevées et le retour au niveau normal se fera plus rapidement. Une vague d'hypoglycémie compensatrice pourra même apparaître dans certains cas ».

Comme nous le voyons, les liens de parenté entre les hépatomégalias glycogéniques diabétiques et la polycorie de Von GIERKE, sont encore loin d'être résolus de façon définitive. Quels arguments pouvons-nous tirer des explorations hépatiques en faveur de telle ou telle théorie ?

b) CONTRIBUTION PERSONNELLE A L'AIDE DES EXPLORATIONS HÉPATIQUES :

Les hépatomégalias glycogéniques diabétiques que nous avons eu l'occasion d'explorer, se rangent dans le groupe des diabètes protido-glucidiques ; elles sont très probablement d'origine surrénale. Soulignons cependant que l'hépatomégalie est un syndrome facultatif, relativement rare, des diabètes protido-glucidiques.

Au cours d'une *maladie glycogénique certaine*, sans diabète, les coupes histologiques du foie que nous avons pu examiner, montraient :

— une *surcharge glycogénique* manifeste diffuse et homogène, sans aucune stéatose hépatique ;

— l'existence d'assez nombreux *noyaux vacuolaires* ;

— enfin, un rapport nucléo-plasmatique bas.

L'aspect en cellules végétales était caractéristique.

Cette seule coupe de foie traduit donc : la présence d'une *sécrétion insulínique abondante*, qui rend compte de la surcharge du foie en glycogène ;

l'existence d'un *intense catabolisme protidique* que les noyaux vacuolaires extériorisent, et qu'entraîne probablement une hypersécrétion de 11-oxystéroïdes ou d'A.C.T.H. ;

Nous serions donc tentés d'*assigner une origine surrénale ou hypophysaire corticotrope à la maladie glycogénique*.

Cette nouvelle interprétation pathogénique rend parfaitement compte des autres symptômes cliniques habituellement associés à la

maladie de Von GIERKE : le retard de croissance avec nanisme et l'apparition tardive de la puberté sont sous la dépendance de l'intense catabolisme protéique ; quant à l'obésité, elle est liée à l'insulino-sécrétion excessive, par anabolisme lipidique et transport des graisses fabriquées du foie vers les dépôts périphériques : ce sont là des notions maintenant familières qu'on trouvera longuement détaillées dans le livre I.

Il ne faudrait pas imaginer que l'apparition de noyaux vacuolaires avec granulations glycogéniques est due à une surcharge cytoplasmique en glycogène : nous avons eu la bonne fortune d'étudier le foie d'un enfant alimenté par erreur avec un régime hyperglucidique intense et prolongé ; nous avons constaté une forte surcharge en glycogène dans le cytoplasme, mais sans aucun noyau vacuolaire ; avec un régime bien équilibré, l'hépatomégalie a cédé rapidement et de façon définitive : on peut donc affirmer que, chez l'homme, la surcharge glycogénique artificiellement provoquée par régime préférentiel n'est pas accompagnée d'anomalies nucléaires.

Ces faits tendent donc à confirmer la valeur que nous attachons aux noyaux vacuolaires.

Nous n'avons pas la prétention de résoudre, avec une seule observation de maladie glycogénique, les problèmes étio-pathogéniques qu'elle pose, mais les constatations que nous avons pu faire sont suffisamment précises pour retenir l'attention et pour que soit discutée désormais l'origine surrénalienne ou hypophysaire corticotrope de la maladie de Von GIERKE.

2° Liens avec la polycorie lipidique de Debre.

Sous le nom de « Polycorie lipidique », DEBRE a isolé une affection, en tous points identique sur le plan clinique, à la maladie de Von GIERKE ; la seule différence est anatomo-pathologique et consiste en une stéatose massive, sans traces de glycogène.

DEBRE a individualisé, de la même manière, un syndrome de « Polycorie lipidique des enfants diabétiques », qu'il explique par insuffisance lipocaique pancréatique.

Les explorations hépatiques des *hépatomégalies stéatosiques diabétiques* nous ont montré :

- l'existence d'une stéatose à prédominance périlobulaire, insulino et lipotro-résistante ;
- la présence presque constante de noyaux vacuolaires ;
- une charge glycogénique ou normale ou accrue.

Nous avons retenu, dans de tels cas, une origine lipido-glucidique ou polymétabolique, avec *stimulus hypophysaire* vraisemblablement.

Faute de documents personnels sur la polycorie lipidique primitive de DEBRE (nous excluons bien entendu toutes les hépatomégalies stéatosiques secondaires à diverses affections), nous ne pouvons avoir d'opinion personnelle. Toutefois, le parallèle existant entre les polycories glycogéniques diabétiques et la maladie de Von GIERKE, laisse entrevoir

ici une nouvelle explication : non pas une origine pancréatique, mais hypophysaire ; comme tout à l'heure, seule une puissante insulino-sécrétion peut expliquer l'absence de diabète.

3^o **Syndrôme de Pierre Mauriac.**

En 1930, MAURIAC rassemblait et publiait un ensemble de symptômes qu'il avait isolés des manifestations habituelles du diabète infantile ; cet ensemble, depuis, a été érigé en un syndrome qui porte, à juste titre, le nom de celui qui le premier l'a individualisé.

Rappelons brièvement qu'il s'agit d'une affection caractérisée par l'apparition, chez un enfant diabétique, d'un retard de taille accompagné d'infantilisme, d'une hépatomégalie énorme et, souvent, d'un trouble de la répartition des graisses, avec obésité et aspect du visage en pleine lune.

a) ETAT ACTUEL DE LA QUESTION :

L'intérêt du syndrome de P. MAURIAC gravite autour du problème physio-pathologique qu'il soulève ; il n'y a pas encore, sur ce point, d'unité de vue :

Les uns, comme SENDRAIL et BAZEX — en France — sont partisans de l'*origine pancréatique* : ils admettent, avec DRAGSTEDT, deux orientations fonctionnelles dans l'activité Langheransienne : celle qui concerne la glyco-régulation et celle qui concerne la lipido-régulation ; les conséquences, en cas de dysfonctionnement sont, outre le diabète, le développement d'une hépatomégalie de surcharge.

D'autres, avec MAURIAC, incriminent une *origine hypophysaire*, mais l'enchaînement des faits jusqu'à l'installation du syndrome au complet, n'apparaît pas toujours avec évidence.

En définitive, deux mécanismes discutés à propos des polycories diabétiques se retrouvent dans ce paragraphe ; il est vrai qu'on ne peut établir de cloisons étanches entre polycorie diabétique et syndrome de MAURIAC.

b) CONTRIBUTION PERSONNELLE A L'AIDE DES EXPLORATIONS HÉPATIQUES :

Parmi nos diabètes infantiles et juvéniles, existent deux syndromes de P. MAURIAC complets : l'un sans stéatose hépatique est de type protido-glucidique, l'autre avec surcharge graisseuse de type lipido-glucidique. Deux autres observations, très proches des précédentes par leur symptomatologie, se différencient seulement par l'absence d'hépatomégalie ; ici encore, l'un des deux diabètes est protido-glucidique, l'autre, lipidoglucidique.

Les faits que nous apportons sont intéressants, car ils permettent de rejeter, dans nos cas tout au moins, une origine pancréatique : nous avons suffisamment discuté ailleurs les caractéristiques du foie insulino-prive pour qu'il soit utile d'y revenir maintenant.

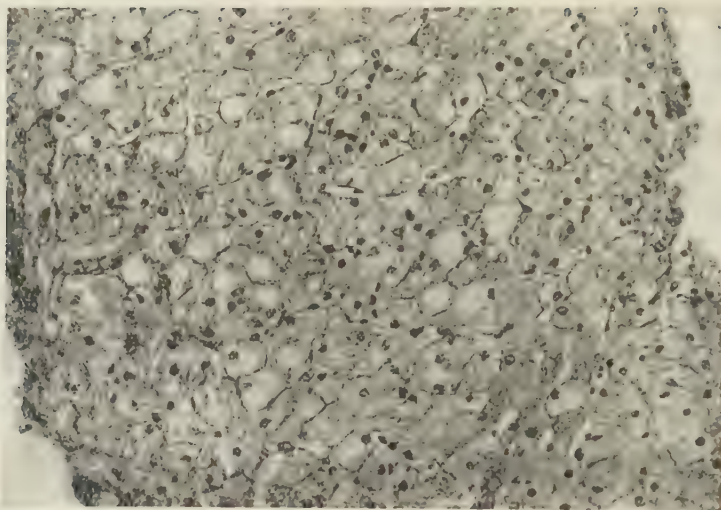


FIG. 1

Syndrome de P. Mauriac d'origine hypophysaire : stéatose péri-lobulaire insulino- et lipotrope-résistante, noyaux vacuolaires.

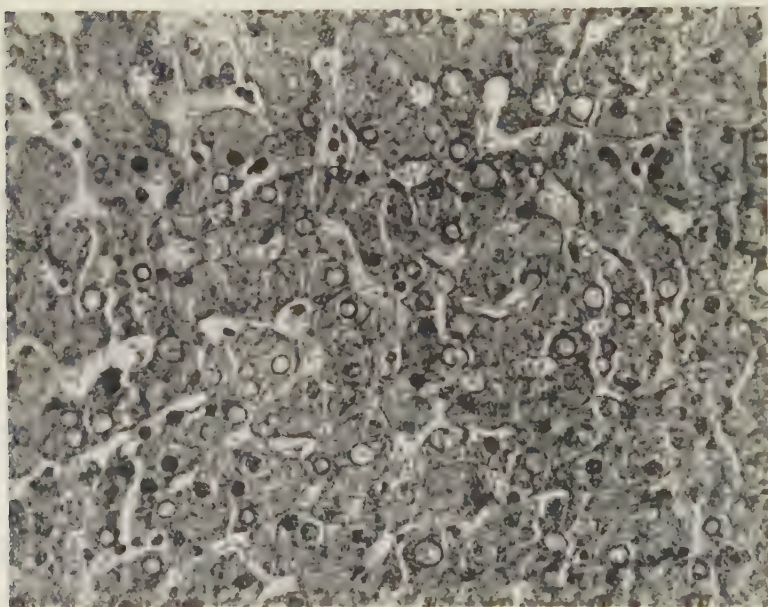


FIG. 2

Syndrome de P. Mauriac d'origine surrénale : absence de stéatose, nombreux noyaux vacuolaires. Rapport nucléo-plasmatique bas.

Deux éventualités, par contre, sont à envisager, qu'il y ait hépatomégalie ou non :

— dans un cas (diabète lipido-glucidique), une *origine hypophysaire* ;

— dans l'autre (diabète protido-glucidique), une *origine surrénale*.

Dans le premier cas, il est probable que l'hormone de croissance cesse d'agir sur les cartilages de conjugaison pour devenir diabétogène ; dans le second, l'hyperactivité orystéroïde favorise le catabolisme protéique et freine la croissance, tout en aidant l'anabolisme glucidique diabétogène... quel que soit le mécanisme invoqué, il rend parfaitement compte de l'ensemble des symptômes du syndrome de MAURIAC :

L'hormone diabétogène extra-pancréatique explique le diabète, l'obésité et l'insulino-résistance facultative ; le catabolisme protéique, l'infantilo-nanisme, le retard de croissance et le retard génital.

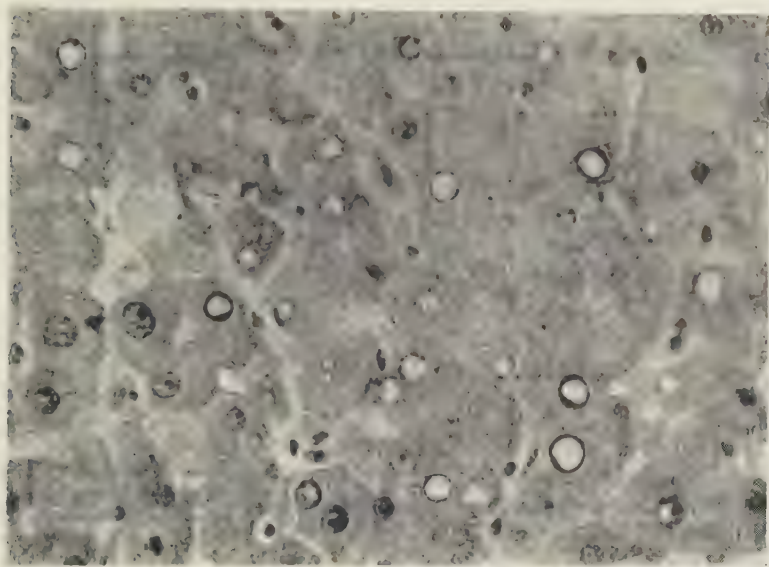


FIG. 3

Syndrome de P. Mauriac d'origine surrénale : stéatose centro-lobulaire (inconstante, regresse avec le traitement insulinique), nombreux noyaux vacuolaires.

Si les faits que nous apportons sont insuffisants encore pour permettre de généraliser à l'ensemble des syndromes de MAURIAC, ils confirment cependant les vues initiales de MAURIAC sur l'origine hypophysaire de certains cas ; ils doivent ensuite orienter les recherches ultérieures vers les glandes surrénales.

4^o Valeur physio-pathologique de l'hépatomégalie dans le diabète sucré.

Si nous effectuons un tour d'horizon très rapide des PRINCIPAUX DIABÈTES EXPÉRIMENTAUX, nous verrons que l'hépatomégalie peut apparaître dans des circonstances très variées :

— Dans le *diabète pancréatique*, on observe :

Une hépatomégalie précoce, insulino-prive, en rapport avec une surcharge graisseuse ; elle disparaît sous l'effet de la thérapeutique insulinique ;

une hépatomégalie tardive graisseuse, spéciale au chien, très sensible aux facteurs lipotropes.

— Dans le *diabète de YOUNG*, l'hépatomégalie est précoce et massive ; elle est liée à une charge glycogénique et lipidique anormalement abondante, et n'est réversible ni par le traitement insulinique, ni par les agents lipotropes.

— Dans le *diabète cortico-surrénal*, l'hypertrophie de la glande hépatique dépend d'un stock très abondant de glycogène.

— Les *diabètes thyroïdiens et alloxaniques* peuvent enfin, mais de façon plus inconstante, compter le gros foie dans leur symptomatologie propre.

DANS LE DIABÈTE DE L'HOMME, l'hépatomégalie n'a pas une portée physiopathologique précise : elle est totalement indépendante de l'ancienneté et de la gravité du diabète ; des diabètes récents comptent comme symptôme une importante hépatomégalie ; inversement, des diabètes graves acidotiques évoluent sans gros foie.

Nous avons signalé, enfin, que le gros foie n'appartenait en propre à aucun des principaux types isolés de diabète.

L'hépatomégalie dans le diabète peut, en définitive, cacher une surcharge ou une cirrhose.

— Parmi les *cirrhoses hypertrophiques*, associées et directement liées au diabète, se rangent les cirrhoses bronzées, et divers autres types de cirrhose que nous étudierons dans un instant.

— Les *surcharges* peuvent être :

Glycogénique : l'étude biopsique a montré sa fréquence ; elle se rencontre chez l'enfant et chez l'adulte, dans le diabète de *type surrénalien* : l'hépatomégalie glycogénique peut être enfin, chez l'adulte, la rançon de *traitements insuliniques prolongés* ; elle est alors moins volumineuse.

Lipidique et glycogénique à la fois : l'hépatite graisseuse diabétique est connue de longue date ; il en existe deux types : l'une est sensible à l'insuline, l'autre au contraire résiste à cette thérapeutique, et rappelle par ses caractères le *diabète hypophysaire*, ou encore des *diabètes complexes polyendocriniens*.

Bien que l'hépatomégalie polycorique soit relativement fréquente, il ne faut pas oublier qu'une surcharge cellulaire hépatique peut aller avec un foie de dimension normale ; c'est précisément le mérite de la ponction-biopsie du foie d'avoir souligné la fréquence de tels faits, inaperçus jusque-là.

Le gros foie peut, enfin, être l'indice d'une *hypertrophie compensatrice* ; c'est le cas des foies lésés fonctionnellement qui, par ce truchement, camouflent leur insuffisance : l'hépatomégalie s'observe couramment, nous l'avons vu, dans les *ictères* de diabétiques ; elle est symptomatique, enfin, des « *diabètes toxiques* » avec participation pancréatique, mais aussi polyviscérale.

En voulant schématiser les diabètes à partir des seules données fournies par les dimensions du foie, on ne peut aboutir qu'à une classification artificielle dénuée d'intérêt et de signification physio-pathologique. Sous un même symptôme, — le gros foie — peuvent en effet se camoufler des foies très différents par leur fonction, par leur histologie, par leur valeur métabolique. Il faut préciser le pourquoi du gros foie ; le cathétérisme sus-hépatique, la ponction biopsie du foie, les explorations fonctionnelles sont autant d'éléments qui sondent l'état statique et dynamique du foie et ses troubles métaboliques.

Le gros foie ne peut plus et ne doit plus, à notre sens, trancher et classer les diabètes ; il est en effet un symptôme facultatif des surcharges ou des cirrhoses les plus diverses. Il mérite toujours une exploration plus précise, si l'on tient à connaître la valeur fonctionnelle du foie, et les données qu'il peut fournir sur le stimulus diabétogène de départ.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ATKINSON. Von Gierke's disease. *The british. J. of. children diseases.* 36/430. 261. 1939.
2. — BOUCOMONT J. et SERRE H. Syndrome de Nickuliez et hépatomégalie au cours d'un diabète sucré. *Arch. fr. Pédiatrie.* 3. 69. 1946.
3. — BOULIN R., UHRY P., DUCAS P. et ELIACHAR E. Etude de 304 cas de diabètes infantiles et juvéniles. *Sem. Hop. Paris.* 23. 1031-1047. 26 mai 1950.
4. — BOULIN R., UHRY P., MALLET et NEPVEUX. Sur un cas de polycorie hépatique chez un enfant diabétique. *Bull. et Mem. Soc. Hop. Paris.* 5 décembre 1947.
5. — CARRIÈRE C. et GINESTE P. J. Foie de diabète sucré ; la question du diabète hépatique. *Caz. des Hop.* Octobre 1935.
6. — Van CREVELD S., Von GIERKE et HOUET R. Le syndrome de Mauriac et ses rapports avec la maladie glycogénique. *Ann. Poediatrici.* 168-176. Avril 1947.

7. -- VAN CREVELD S. Glycogen disease. *Medicine*. 18/1. 1939.
8. -- DEBRE R. Polycories. G. Doin édit. 1947. 126 p.
9. — DUBOIS R. et NAMECHE J. Le diabète chez l'enfant. 11^e *Congrès international de thérapeutique*. Bruxelles. 10-11 juin 1949. P. 101-112.
10. — GRISHAW W., WEST H. et SMITH B. Juvenile diabetes mellitus. *Arch. int. med.* 64. 787. 1939.
11. — HANSEN P. Enlargement of the liver in diabetes mellitus. *J. A. M. A.* 106. 914. Mars 1936.
12. — HERTZ W. Glycogenspeicherkrankheit bei Kindern. *Arch. f. kinderh.* 104. 106. 1935.
13. — HOUET R. Le syndrome de P. Mauriac. *Ann. pediatrici.* 168. 113. Mars 1947.
14. — HOUET R. Syndrome de P. Mauriac. Glycogénose et hépatomégalias polycoriques. *Presse med.* 12. 159-160. 19 février 1949.
15. — KARLSTROM F. Glycogenesis. *Acta paediatrici.* XX/4. 497. 1938.
16. — LAMOTTE-BARRILLON S. Polycorie glycogénique et hormone hypophysaire glycogénotrope. Thèse Paris 1940.
17. — LAWRENCE R. D. Lipodystrophy and hepatomegaly. *Lancet*. 724. 18 mai 1946. et 773. 25 mai 1946.
18. — LECORCHE. Le diabète. Paris 1877.
19. -- LOUBATIÈRES A. Les hépatomégalias polycoriques. *Biol. med.* 148-164. 1945.
20. — MAURIAC P. Hépatomégalie, nanisme, obésité dans le diabète infantile. *Paris médical*. 826. 14 décembre 1946.
21. -- MAURIAC P. et ARNE L. Les diabètes hépato-glandulaires. *Bull. Assoc. étud. physio-path. foie et nutrition*. 6. 72-84. 1948.
22. — MAURIAC P. Hépatomégalie de l'enfance avec troubles de la croissance et du métabolisme des glucides. *Paris med.* 52. 525. 29 décembre 1934.
23. — PRIESEL A. et WAGNER R. Die Pathologie und Therapie der Kindlichen Zuckerkrankheit. *Erg. der inn. med. u. Kinder.* 30. 536. 1936.
24. — SENDRAIL M. et BAZEX A. Les hépatomégalias du diabète juvénile. *Rev. du foie*. 1. 1-6. Janvier-février 1946.
25. — SUNDAL A. Glycogenesis (von Gierkes Krankheit). Uber einen fall von Glycogenspeicherkrankheit. *Acta pediat.* 19. 80. 1937.
26. — WAGNER R. et PARNASS J. K. Ueber eine Eigenartige Störung des Kohlenhydratstoffwechsels und ihre Beziehungen zum Diabetes mellitus. *Ztschr. exper. med.* 25. 361. 1912.
27. -- WHITE P. Diabetes in childhood and adolescence. Philadelphia. Lea and Febiger. P. 169. 1932.
28. — WHITE P., MARBLE A., BOGAN I. K. et SMITH R. M. Enlargement of the liver in diabetic children. *Arch. int. med.* 62. 751. 1938.

CHAPITRE V

CIRRHOSES DIABÉTIQUES

Le cadre des cirrheses diabétiques est réduit, et on est étonné lors qu'on parcourt la littérature de constater le petit nombre de documents précis, clinique et histologique, qui s'y rapportent. Les travaux les plus récents ne sont nulle part étayés de constatations histopathologiques ; dans les observations de NIGAY par exemple, où coexistent souvent diabète, éthylisme, ou syphilis, il est difficile, faute de données microscopiques, de faire la part de chacun des facteurs étiologiques dans la détermination de la cirrhose. Nous nous proposons d'envisager les cirrheses des diabétiques à l'aide de trois observations personnelles et de l'enseignement de la littérature.

1. — OBSERVATIONS CLINIQUES.

OBSERVATION N° I

Histoire clinique.

M. L... Paul, journalier, 48 ans, est hospitalisé le 14 mars 1947. En excellente santé jusqu'au début du mois de février, le malade ressent, après une exposition au froid, quelques algies thoraciques et lombaires fugaces, mais sans atteinte pulmonaire ni élévation thermique. Quelques jours plus tard, apparaissent alors deux ordres de symptômes : d'une part des douleurs du mollet gauche, et une gêne à la marche, d'autre part de la polydypsie et de la polyphagie associées à une polyurie abondante. En un mois, il maigrit de onze kilos, enfin depuis la même époque, il est impuissant.

Symptomatologie.

Stature et morphologie : sans particularités.

Appareil digestif et annexe : *hépatomégalie* importante, le foie atteint l'ombilic ; *splénomégalie* modérée avec rate très largement percutable,

pôle inférieure palpable sous le rebord costal. Pas d'ascite, pas de circulation collatérale.

Explorations nerveuses : déficit moteur discret, prédominant dans le domaine du sciatique poplité externe gauche. Pas de troubles sensitifs. Abolition des réflexes achilléens, rotuliens et stylo-radiaux. Examen électrique : réaction partielle de dégénérescence.

Peau : très légère pigmentation cutanée, subictère.

Examen clinique par ailleurs négatif ; tension artérielle : 12/7,5.

Bilan humoral diabétique d'entrée.

Diurèse, 3 l.,750 par vingt-quatre heures ; glycosurie, 66 grs par l., 250 grs par vingt-quatre heures ; glycémie, 1 gr,30 ; réserve alcaline, 46,2 cc de CO₂ %. Les urines ne renferment ni acétone ni albumine, ni porphyrine, ni excès de pigments et de sels biliaires.

Explorations hépatiques (en cours de traitement insulinique, 30 unités par jour).

Une ponction-biopsie permet l'étude histologique : on se trouve en présence d'une cirrhose, congestion des sinusoides, foyers inflammatoires, et fibrose diffuse. Les cellules parenchymateuses bordant la fibrose sont, ou dilatées ou atrophiées. Les noyaux sont irréguliers, un grand nombre sont vacuolaires, la charge glycogénique enfin est très irrégulière, il n'y a pas de stéatose.

Modalités évolutives.

De mars à mai 1947, sous l'influence d'un régime bien adapté (150 grs d'hydrates de carbone par jour), et de l'insuline (30 puis 40 unités par jour), le malade s'améliore et reprend plusieurs kilos. La glycosurie diminue très vite, et bientôt se stabilise, aux environs de 15 à 25 grammes par 24 heures. La glycémie pendant plusieurs semaines se maintient inférieure à 1,50 gr le matin à jeûn, puis à dater du mois de juin 1947, s'élève aux environs de 2 grs à 2 grs,20. La réserve alcaline est constamment restée, à quelques unités près, au taux de 50 cc de CO₂ %. Jamais nous n'avons noté d'acétonurie. Les signes neurologiques sont restés tout au long sans changement. L'atteinte hépatique cependant ne devait pas tarder à s'aggraver très rapidement.

Deuxième exploration hépatique.

La sclérose diffuse s'est transformée en une véritable cirrhose caractérisée par de larges bandes de tissu fibreux, découpant le parenchyme ; elle est riche en néo-canalicules biliaires et en dilatations lymphatiques. Les cellules inflammatoires sont moins abondantes. Quelques cellules hépatiques encore riches en glycogène sont isolées au sein des bandes scléreuses.

Pendant le mois de juin, apparaissent quelques œdèmes des membres inférieurs, puis une ascite qui n'ont été que passagers. Par contre l'ictère s'accroît.

Pendant les mois suivants, les signes d'insuffisance hépatique se précipitent, œdèmes et ascite réapparaissent. L'ictère s'intensifie, et, à la fin du mois de décembre, s'installe un syndrome hémorragique avec purpura discret et quelques ecchymoses. Peu à peu le malade devient somnolent.

Le 25 janvier 1948 : coma. A ce moment-là, on constate une amélioration très nette de son diabète, qui oblige à diminuer les doses d'insuline (30 U.).

Le 27, diurèse, un litre avec quatre grammes de glucose sans acétone ; glycémie, 1 gr,85 ; réserve alcaline, 48,1 cc de CO_2 %. A son tour l'ictère s'atténue ; mais le syndrome hémorragique augmente ; la ponction lombaire ramène un liquide dont les constantes biologiques sont normales et qui ne renferme pas en particulier de polypeptides.

Le 29 janvier : exitus.

Exploration nécropsique.

Elle ne fournit que peu de renseignements complémentaires : la rate et les reins sont simplement congestifs ; le pancréas dont la mauvaise conservation gêne l'examen ne présente pas d'anomalies notables. La cirrhose est très accentuée et les infiltrats inflammatoires moins intenses ; par contre les lésions parenchymateuses sont massives, de très nombreuses cellules sont dégénérées, les autres sont imprégnées de pigments biliaires.

En résumé, chez un homme d'une cinquantaine d'années, sans éthylisme précis, nous avons assisté à l'installation ou tout au moins à la révélation spontanée d'un diabète, d'une hépatite cirrhogène, et d'une polynévrite. Après quelques semaines d'évolution, le diabète s'est stabilisé, la cirrhose s'est précisée par un syndrome ictéro-œdémateux, puis hémorragique et finalement le malade est décédé comme d'un ictère grave dans un coma hépatique.

OBSERVATION N° 2

Histoire clinique.

Mme L... Marie-Louise, 50 ans, est hospitalisée en novembre 1948 ; elle présente, comme antécédent notable, une syphilis reconnue en 1943 à la suite d'un examen systématique ; elle est régulièrement traitée depuis ; les réactions sérologiques pour la syphilis sont, à l'hospitalisation, négatives à l'exception des réactions de Kahn et de Kline qui sont douteuses.

Au mois de mars 1948, en fait, elle est entrée dans la maladie : les signes habituels révélateurs du diabète (soif, polyurie, polyphagie) sont apparus ; elle néglige de traiter son diabète jusqu'au jour où, en octobre 1948, des douleurs abdominales sont décelées, avec importante hépatomégalie et splénomégalie modérée.

Symptomatologie d'entrée.

Explorations digestives et annexes : la malade présente une rate accessible à la palpation, débordant le rebord costal de trois à quatre centimètres ; un foie largement hypertrophié, régulier, dur, lisse et indolore, dépassant le rebord costal de six à sept centimètres. Il n'y a ni ascite, ni circulation colatérale ; on note un léger œdème des membres inférieurs.

Explorations neurologiques : les réflexes tendineux ne sont pas mis en évidence.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 2 l. par 24 heures ; glycosurie, 25 grs par l. ; pas d'acétone ; présence légère d'albumine ; culot normal ; uroculture, quelques staphylocoques. Glycémie, 1 gr,68 ; azotémie, 0 gr,29 ; cholestérol, 1 gr,40 ; réserve alcaline, 40 cc de CO_2 %.

Explorations hépatiques :

Il s'agit d'une hépatite cirrhogène mixte, mésenchymateuse et parenchymateuse. Les lésions mésenchymateuses sont représentées par de nombreux éléments inflammatoires (lymphocytes et histiocytes) et une congestion discrète des sinusoides. Les cellules hépatiques sont lésées : il existe une stéatose à grosses et à fines vacuoles ; les noyaux sont irréguliers, parfois vacuolaires.

Modalités évolutives.

Au cours de son bref séjour, la malade reçoit 200 grs d'hydrates de carbone par vingt-quatre heures, et quinze unités d'insuline matin et soir. La glycémie se maintient à des taux variant autour de 2 grs (1 gr,93, 2 grs,30, 2 grs,33, 2 grs, etc...) mais la glycosurie se réduit vite et reste inférieure à deux à trois grammes par litre.

La malade est décédée brutalement et inopinément le 2 décembre 1948.

En résumé, chez une malade, ancienne syphilitique, apparaissent en quelques mois, un diabète simple, une cirrhose hypertrophique, et une polynévrite. Un syndrome hydropigène discret est de nature imprécise (hépatique ou cardiaque).

OBSERVATION N° 3

Histoire clinique.

Mme P... Marie, née en 1876.

En 1937, à 61 ans, apparition des premiers symptômes diabétiques facilement réductibles par le régime. La glycosurie se maintient autour de vingt grammes par litre.

De 1937 à 1948, pas d'incident important.

En janvier 1949, la malade voit apparaître un œdème malléolaire bilatéral en même temps que l'abdomen augmente progressivement de volume, mais sans aucun signe d'hyposystolie.

En avril 1949, hospitalisation.

Symptomatologie.

Aspect général : c'est celui d'une cirrhose de Laennec : moitié supérieure du corps amaigrie, faciès creusé, pommettes télangiectasiques, côtes très nettement visibles. A l'opposé, la moitié inférieure du corps est augmentée de volume, l'abdomen est volumineux, ascitique, présente une circulation collatérale importante sus-ombilicale, les membres inférieurs sont œdématisés et pâles.

Explorations digestives : sous l'ascite, on ne perçoit ni foie, ni rate.

Explorations neurologiques : aréflexie achilléenne bilatérale sans aucun signe de polynévrite.

Explorations pulmonaires : épanchement pleural droit.

Bilan humoral diabétique.

Diurèse, 1 l,500 ; glycosurie, 40 grs ; pas d'acétonurie ; réserve alcaline, 54 cc de CO₂ % ; glycémie, 2 grs,35.

Données métaboliques.

Lipides : cholestérol, 1 gr,50 ; lipides totaux, 5 grs.

Protides et métabolisme azoté : azotémie, 0,45 ; protides totaux, 74 grs ; sérine, 50 grs ; globuline, 24 ; rapport sérine globuline, 2.

Explorations biologiques diverses :

Liquide d'ascite franchement chyleux ; il renferme par litre : sucre, 2 grs,90 ; lipides, 1 gr,28, albumine, 28 grs.

Liquide pleural, également chyleux ; renferme par litre : sucre, 3 grs,34 ; lipides, 0 grs65 ; albumine, 22 grs ; chlorure, 5 grs,70.

Explorations hépatiques.

Fonction biliaire : ni sels, ni pigments biliaires dans les urines ; bilirubinémie, 8 mgrs,60.

Coagulation : prothrombine, 90 % de la normale.

Tests sérologiques : thymol-test, 3 U Mac Lagan ; céphaline-cholestérol-test, + + +.

Evolution.

Le diabète a été réduit par le seul régime restrictif en hydrates de carbone. L'exitus s'est produit cependant après deux mois d'hospitalisation.

Examen nécropsique.

Foie : petit, dur, clouté ; poids, 850 grs. L'exploration microscopique met en évidence une cirrhose dense annulaire sans aucun élément inflammatoire ; les cellules parenchymateuses sont groupées en lobules et ont un aspect sensiblement normal ; pas de stéatose, pas de noyaux vacuolaires.

Rate : poids, 90 grs ; rate glacée, entourée d'une coque fibreuse, de plusieurs mm d'épaisseur, très dure ; examen histologique, sans particularités.

Reins : petits, scléreux, sans lésions histologiques importantes.

Pancréas : dur à la coupe ; examen microscopique ne montre que quelques rares îlots de Langerhans partiellement sclérosés.

Poumons, cœur, utérus, ovaires, normaux.

En conclusion, chez une malade diabétique depuis dix ans, non entachée d'éthylisme, on voit apparaître une cirrhose hydropigène très rapidement évolutive.

A — ÉTIOLOGIE

— Fréquence.

Les cirrhoses diabétiques sont connues depuis fort longtemps, puisqu'elles ont été signalées par QUINCKE, PALMA, PUSINELLI, NAUNYN, LEPINE, et qu'elles ont fait l'objet des travaux de DIEULAFOY, M. LABBE, AZERAD et NIGAY, et N. FIESSINGER.

Leur fréquence est une fois encore très diversement appréciée par les auteurs : JOSLIN n'en a observé que cinquante deux cas sur 10.231

diabétiques, suivis de 1.940 à 1.945 (0,51 %). SCHLEUSNER par contre, 45 sur 355 malades (12,7 %), décédés à Hambourg de 1930 à 1936 ; parmi les 45 cirrhoses, un tiers pouvait être diagnostiqué cliniquement. Le grand nombre des cas de SCHLEUSNER contraste également avec le nombre de cirrhoses trouvées à la Mayo clinic par WILDER : 0,7 % sur 2.584 diabétiques suivis de 1935 à 1937.

Dans notre statistique beaucoup plus modeste et portant sur 43 diabétiques seulement, le nombre de cirrhoses, mises à part les cirrhoses bronzées, est de 3, soit 7 %.

Les cirrhoses ne sont donc pas très fréquentes dans le diabète ; le seul argument de fréquence laisse donc quelques doutes sur le rôle cirrhogène du diabète.

— Age.

Il est frappant de constater que toutes les observations publiées intéressent des *adultes* ou des *malades âgés de 50 ans et plus*. Ce seul fait permet d'affirmer que pour créer une cirrhose, il faut plus qu'un diabète. NIGAY, dans sa thèse, signalait le rôle de facteurs étiologiques adjuvants : sur treize cas de cirrhose diabétique, il a relevé trois fois l'existence d'alcoolisme dans les antécédents, trois fois celle de syphilis, deux fois l'association des deux facteurs. Nous pensons que cette façon de voir est exacte. *L'enfant ne fait jamais de cirrhose* parce que les troubles métaboliques du diabète à eux seuls ne suffisent pas. Il semble, seulement, que chez l'adulte, *le diabète joue très probablement un rôle déclenchant mais non déterminant.*

B — CIRRHOSE.

I. — ÉTUDE CLINIQUE.

On peut individualiser un certain nombre de cirrhoses.

a) Cirrhose hypertrophique.

LA CIRRHOSE HYPERTROPHIQUE SIMPLE SANS SPLÉNOMÉGALIE représente une éventualité dont la fréquence est difficile à mesurer avec exactitude, car, en dehors de documents histologiques, il est bien difficile de la distinguer des hépatites de surcharge.

Cliniquement en effet le foie est gros, le bord inférieur déborde de plusieurs centimètres le rebord costal, il est tranchant, la surface est lisse, très accrue de consistance. La rate n'est pas perceptible, il n'y a ni circulation collatérale, ni ascite, ni œdème, ni hémorragies.

L'étude biologique a donné des résultats variables : dans près de la moitié des cas, semble-t-il, il ne se manifeste aucun trouble appréciable.

L'évolution et le pronostic sont en général favorables car la cirrhose est compensée pendant de longues années.

Il existe une autre variété de CIRRHOSE HYPERTROPHIQUE : celle AVEC SPLÉNOMÉGALIE. Rien ne caractérise spécialement cette forme le foie est hypertrophié et dur ; la circulation collatérale est plus ou moins développée ; la rate est en général d'un volume modéré.

La *déficience fonctionnelle* est souvent accusée et toujours plus précise que dans le premier type de cirrhose (AZERAD et NIGAY). Chez nos deux premiers malades, toutes les explorations fonctionnelles ont été perturbées.

L'évolution est moins favorable que précédemment, nos deux malades ont été emportés par leur cirrhose après quelques mois d'évolution seulement. Au fur et à mesure de l'aggravation, on voit apparaître simultanément (le pronostic est alors très fâcheux), ou alternativement les grandes manifestations d'insuffisance hépatique : hémorragies, syndrome hydropigène, ictère. Tous ces symptômes sont de très mauvais augure.

b) Cirrhose atrophique.

Elle est exceptionnelle au cours du diabète : CARRIÈRE et GINESTE en ont observé un cas sur soixante deux diabétiques ; M. LABBE n'a jamais observé de CIRRHOSE DE LAENNEC coexistant avec un diabète avéré. Notre observation N° 3 représente un cas absolument schématique, au stade de cirrhose hydropigène avec ascite.

c) Cirrhose bronzée.

Elle mérite une place à part.

Tous les symptômes ne s'installent pas simultanément. Bien au contraire, ils apparaissent successivement, et dans ce défilé, échelonné sur plusieurs années, le diabète est le dernier à se manifester. Le délai qui s'écoule entre l'installation du diabète et l'apparition des autres signes est assez variable, il oscille de 0 à 25 ans. *La pigmentation*, premier symptôme en date, n'inquiète guère les malades car elle est le plus souvent discrète. La cirrhose n'entraîne pas en général de signes d'insuffisance hépatique ; elle reste longtemps *latente*. Il s'ensuit que dans un grand nombre de cas, c'est à l'occasion du diabète qu'est posé le diagnostic d'hémochromatose, et cela parce qu'il constitue le premier grand événement bruyant dans l'évolution jusque là bien paisible et souvent même latente de la cirrhose pigmentaire.

La cirrhose ne se manifeste cliniquement que par une *hépatomégalie* massive, très dure, régulière et indolore ; elle contraste des cirrloses habituelles par l'absence de splénomégalie et d'une façon générale de tous signes d'insuffisance hépatique grave.

POUR SCHÉMATISER LA DATE D'APPARITION DE LA CIRRHOSE PAR RAPPORT AU DIABÈTE ON PEUT SÉPARER :

— **La cirrhose pré-diabétique** : elle est hypertrophique et presque toujours il s'agit d'une **hémochromatose** ; lorsque la pigmentation n'est pas trop intense, seule l'étude histologique peut affirmer un diagnostic jusque-là hésitant. Le diabète et la cirrhose dépendent certainement d'un même trouble métabolique initial.

— **Le syndrome diabète-cirrhose** : les deux éléments du syndrome apparaissent simultanément ; la cirrhose est hypertrophique, et évolue de façon subaiguë. Elle ne peut être mise sur le compte du diabète ; la cause des deux syndromes reste à déceler.

— **La cirrhose post-diabétique** enfin, elle est **hypertrophique** ou **atrophique**, et d'évolution très lente. Seulement dans ce cas on peut discuter le rôle du diabète.

II. — ÉTUDE HISTOPATHOLOGIQUE

En matière de cirrhose, l'exploration fonctionnelle cède le pas à l'étude histologique qui seule peut préciser le caractère et la nature de la cirrhose. Dans la littérature les documents précis, sur ce sujet, sont exceptionnels ; nous nous efforcerons de tirer parti des documents que nous avons pu rassembler et de nos trois observations personnelles.

a) **Hémochromatose.**

La cirrhose bronzée est la mieux connue des cirrhoses diabétiques ; c'est la raison pour laquelle nous l'envisagerons en premier.

L'ASPECT MACROSCOPIQUE DU FOIE EST CARACTÉRISTIQUE : il est très dur, d'une teinte rouge brunâtre ; le cylindre de ponction-biopsie ressemble à un clou rouillé : cette teinte est due à l'abondant dépôt de pigments ferriques.

Tous les foies de cirrhose bronzée envisagés ici ont été étudiés en cours de traitements insuliniques. LA PÉRIODE INITIALE PRÉ-CIRRHOTIQUE est mal connue : MIGONE pense que le début de l'hémochromatose se manifeste simplement par une surcharge ferrique du parenchyme et du mesenchyme sans sclérose.

A LA PÉRIODE D'ÉTAT, DEUX LÉSIONS SONT CARACTÉRISTIQUES, LA CIRRHOSE ET LA PIGMENTATION.

La cirrhose est massive, peu vascularisée, et pauvre en néo-canaicules biliaires. Le tissu scléreux est très abondant, se répartit en bandes et en anneaux et envoie des prolongements qui dissocient le parenchyme. Malgré cela, les cellules parenchymateuses sont bien conservées : nous n'avons pas retrouvé de stéatose notable, ni de lésions nucléaires vasculaires sur cinq à six coupes de cirrhose pigmentaire étudiées. *L'intégrité relative des cellules hépatiques contraste avec l'intensité de la sclérose.*

La pigmentation est aussi massive que la sclérose ; elle est due à un pigment jaune brun de nature ferrique (hémossidérine) qui donne la réaction de Perls. Le pigment se trouve dans les cellules hépatiques qui en sont totalement bourrées, dans les cellules de Kupffer et dans le tissu scléreux ; il est fréquent d'observer d'énormes amas pigmentaires, entre

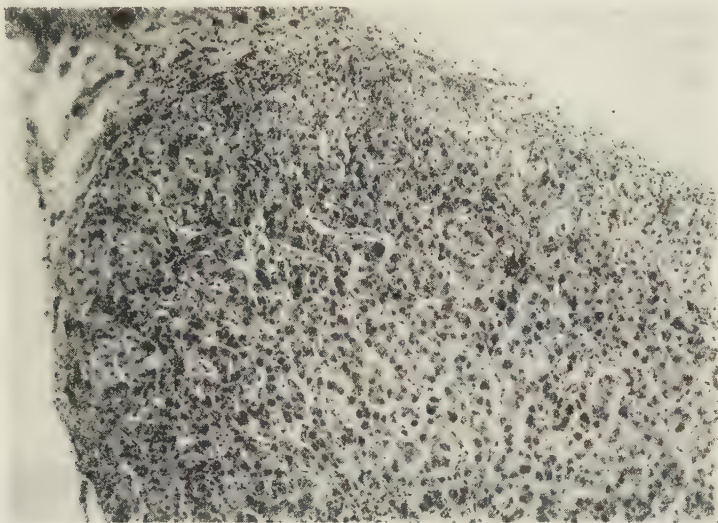


FIG. 1

Cirrhose avec surcharge exogène : hémochromatose : nombreux pigments riches en fer (réaction de Perls positive), cirrhose dense, cellules hépatiques normales (sans steatose, sans noyaux vacuolaires).

les fibres collagènes et indépendamment de tous dépôts intra-cellulaires. Ici encore l'énormité de la pigmentation contraste avec l'intégrité relative des cellules hépatiques.

Les circonstances cliniques évolutives, les lésions histologiques du foie décelées dès l'apparition du diabète, suffisent à prouver l'indépendance du diabète ; il est probable qu'un trouble du métabolisme du fer d'origine encore très obscur est à la base de ces deux affections. Signalons enfin que les lésions histologiques des cellules nobles du foie rappellent plutôt un diabète insulino-prive qu'un diabète contra-insulinique.

b) Syndrome cirrhose-diabète.

Dans ce groupe nous rangeons nos observations personnelles 1 et 2. Il est probable que doivent être intégrées également quelques-unes des observations d'évolution subaiguë rapportées par M. LABBE, BOUCHARD, et NIGAY.

LES LÉSIONS MÉSENCHYMATEUSES consistent en une congestion des sinusoides, des foyers inflammatoires, et une fibrose. Les sinusoides sont dilatés, gorgés de sang, surtout dans les régions centro-lobulaires,

où l'on peut voir quelques îlots hémorragiques avec extravasation qui rapprochent ce foie d'un foie cardiaque. Dans les espaces portes, et parfois en plein parenchyme existent des *îlots de cellules inflammatoires* (polynucléaires, lymphocytes et histiocytes), signant une hépatite subaiguë intense. Autour de ces foyers, se développe un *tissu fibreux* assez abondant, qui se prolonge entre les travées hépatiques, pour réaliser une sclérose très diffuse. En certains endroits, on note des foyers d'érythroïse.

LES LÉSIONS PARENCHYMEUSES à l'inverse des lésions mésenchymateuses ne sont pas toujours superposables. Les cellules, qui voisinent les sinusoides fortement dilatés, sont atrophiées tout comme dans le foie cardiaque. L'*anisocaryose* est très marquée : certaines cellules possèdent deux à trois noyaux. Il existe une *pigmentation diffuse* des cellules parenchymateuses surtout dans les régions péri-portales, et constituée à la fois par des pigments biliaires et des pigments ferriques mis en évidence par la réaction de Perls. Mais ceux-ci sont en quantité très modérée, en aucune façon comparable à ce que l'on observe dans les cirrhoses pigmentaires.

Dans l'observation N° 1, nous avons signalé l'existence de *nombreux noyaux vacuolaires*, sans aucune trace de stéatose du foie. Dans l'obser-



FIG. 2

Cirrhose avec surcharge exogène, cirrhose inflammatoire : éléments inflammatoires diffus et réunis en nodules ; congestion des sinusoides, cellules hépatiques sans stéatose, avec quelques noyaux vacuolaires.

vation N° 2 par contre, les noyaux vacuolaires existent en même temps qu'une stéatose à grosses et à petites vacuoles. Le *glycogène*, dans nos

deux cas, tout en étant irrégulièrement réparti reste cependant assez abondant.

Dans ce groupe, les lésions évoquent tout à fait *les cirrhoses inflammatoires* ; la sclérose est plus dense là où les éléments inflammatoires sont plus abondants, tout comme s'ils dépendaient étroitement l'un de l'autre. Les éléments inflammatoires confèrent donc, à la cirrhose, un cachet très spécial : ils manquent toujours dans les cirrhoses alcooliques ou par réticulose, ils sont caractéristiques par contre des cirrhoses par hépatite, telles les cirrhoses biliaires ou les cirrhoses méta-ictériques. Les mêmes éléments existent dans les espaces portes aussi bien que dans les sinusoides : *l'inflammation paraît plus hématogène que cholangitique*. Les cellules hépatiques, dans nos deux cas, *présentent des anomalies comparables aux diabètes polymétaboliques à stimulus initial extra-pancréatique*. Les cirrhoses de ce groupe sont très précoces et il n'est pas du tout certain qu'elles soient d'origine diabétique. L'aspect de la cirrhose plaide en faveur d'un processus inflammatoire déclenchant dont l'origine pancréatique est peu probable. La distribution des cellules inflammatoires dans le foie, et l'aspect histologique des cellules hépatiques ne sont pas en effet en faveur d'un processus infectieux du carrefour digestif supérieur duodéno-pancréatique.

c) Cirrhose post-diabétique.

La plupart des observations colligées dans la littérature, notre observation N° 3, correspondent à ce groupe ; que le foie soit hypertrophié

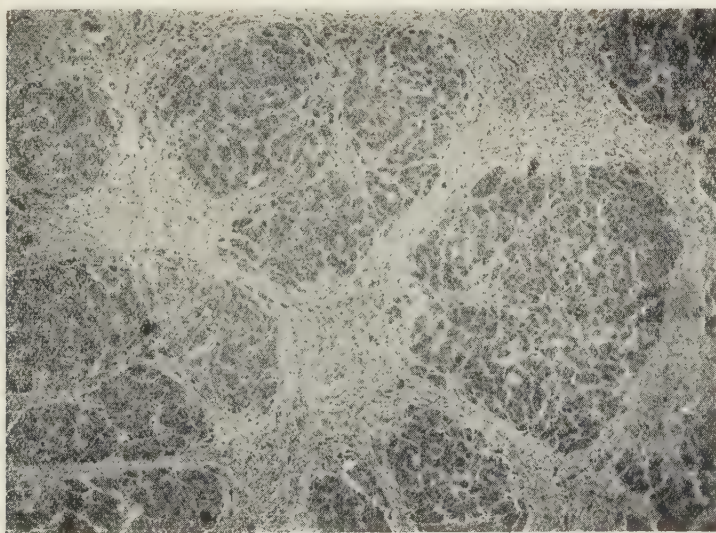


FIG. 3

Cirrhose dense mésenchymateuse : quelques cellules steatosiques peu nombreuses. Absence de noyaux vacuolaires.

ou atrophie, la cirrhose revêt presque toujours le même type histologique : le *tissu scléreux* est constitué de larges bandes qui traversent le cylindre hépatique prélevé ; dans certains cas on peut voir sur le fragment de foie, tout un anneau de sclérose ; la pénétration scléreuse entre les travées hépatiques est variable mais en général peu accentuée ; le tissu scléreux est bien vascularisé et contient des néo-canalicules biliaires ; les infiltrats inflammatoires sont rares. *Le parenchyme* ne présente pas toujours des modifications caractéristiques des cirrhoses. Dans notre observation, les cellules parenchymateuses sont toutes, bien conservées sans stéatose, ni noyaux vacuolaires. Il est probable qu'il s'agit là d'un aspect isolé et que les autres types de foie diabétique que nous avons décrits, peuvent s'observer.

Dans ce troisième groupe seulement, le diabète compte parmi les facteurs étiologiques principaux de la cirrhose ; il est probable que le diabète insulino-prive peut au même titre que les autres diabètes participer à l'installation d'une cirrhose du foie.

LES LÉSIONS HISTOLOGIQUES DU FOIE PERMETTENT DONC D'ISOLER PLUSIEURS TYPES DE CIRRHOSE.

— **Les cirrhoses avec surcharge exogène** (fer, infiltrats inflammatoires, etc...) le rôle du diabète est très discutable dans la genèse de la cirrhose ; il est nul dans l'hémochromatose.

— **Les cirrhoses denses mésenchymateuses** : elles sont peut-être diabétiques et peuvent coexister avec des lésions hépatiques diabétiques de types divers.

C — LE DIABÈTE.

Le diabète peut évoluer en même temps que la cirrhose, mais il subit de ce fait quelques modifications. *Classiquement, le diabète est aggravé* par la lésion hépatique et le coma hépatique serait à redouter. L'insuline est parfois impuissante à le juguler en raison de *l'insulino-résistance* que l'on observe au cours des affections hépatiques compliquant le diabète ; c'est là un fait assez général puisqu'il a été retrouvé au cours du diabète bronzé par WIDAL, M. LABBE et RATHERY, dans la cirrhose hypertrophique, par CHABROL et HÉBERT. Cependant AZERAD et NIGAY en augmentant la dose d'insuline ont toujours pu réduire la glycosurie de leur malade.

Mais, dans un certain nombre d'observations soigneusement étudiées, le diabète s'améliore dès les premiers symptômes de cirrhose, avec le même régime et les mêmes doses d'insuline.

Ainsi dans notre observation N° 1, le syndrome diabétique disparaît à la phase terminale de la cirrhose. BORDLEY — STRIECK — HART et LISA ont observé des diabètes peu évolutifs améliorés à l'apparition de la cirrhose. Ces faits contradictoires sont très faciles à comprendre, si on prend

soin de ranger le diabète dans l'un des cadres que nous avons envisagé dans la deuxième partie de ce travail.

La cirrhose aggrave les diabètes glycogénoprives ou insulinoprives ; la sclérose du mésenchyme, comme la privation d'insuline, gênent la synthèse du glycogène, la plus grande partie du sucre n'est ni stockée, ni métabolisée au foie ; elle contribue à l'élévation de la glycémie, et donc à l'aggravation du diabète.

Au contraire la cirrhose améliore les diabètes polymétaboliques ; le diabète, dans de tels cas en effet, est dû en partie à une *hyperhépatie* avec *hyperglycogénie hépatique*, à partir des produits du catabolisme lipido-protidique. La cirrhose représente un obstacle certain pour des réactions de catabolisme-anabolisme aussi complexes ; elle améliore donc le diabète en freinant l'hyperhépatie.

Plus que jamais apparait donc ici avec évidence le double mécanisme hépatique diabétoène qui permet d'opposer les diabètes par hypo- et par hyper-hépatie. Elle donne de faits jusqu'ici contradictoires, une explication très simple et très satisfaisante.

D — PHYSIO-PATHOLOGIE DE LA CIRRHOSE ET DU DIABÈTE.

Les foies les plus lésés histologiquement peuvent ne jamais développer de cirrhose ; à l'opposé, il n'est pas exceptionnel de voir une cirrhose diabétique avec un minimum de signes parenchymateux. Aussi, *sur le plan histologique, le diabète ne paraît pas spécialement cirrhogène*. Dans certaines circonstances il ne représente qu'un adjuvant et la cirrhose nécessite presque toujours des facteurs cirrhogènes dont la connaissance et le mécanisme intime nous échappent à peu près complètement.

1° Cirrhoses pré-diabétiques ou diabétiques.

Les deux processus évoluent simultanément ; il existe habituellement un stimulus primitif qui engendre, à la fois, la cirrhose et le diabète.

HÉMOCHROMATOSE. — Nous avons déjà parlé du dysfonctionnement du métabolisme du fer dans l'hémochromatose. Le foie dont la teneur en fer est décuplée, contient la masse de fer la plus importante de l'organisme ; mais l'augmentation relative est encore plus accentuée dans les lymphatiques de la zone hypo-pancréatique ; de nombreux autres organes sont atteints et au premier chef le pancréas, puis les glandes endocrines (thyroïde, surrénales, hypophyse), le myocarde et même

la peau; le rein par contre n'en présente que très peu. Signalons que certains auteurs mettent au premier plan, les troubles du métabolisme du cuivre. Le taux du cuivre en effet est également décuplé dans le foie, mais ceci ne paraît pas spécifique et a été retrouvé dans d'autres cirrhoses (POSTERNAK).

La pathogénie du syndrome est encore très obscure; on invoque classiquement le rôle de l'hémolyse et celui du système hépato-splénique. Normalement la rate se charge de fer provenant de la destruction de l'hémoglobine. Chez l'animal splénectomisé, c'est le foie qui subit la surcharge, celle-ci augmentant si on injecte du fer. CHEVALLIER a pu ainsi déterminer expérimentalement les lésions anatomiques de la cirrhose pigmentaire en provoquant des lésions cellulaires, par exemple par ligature du cholédoque. La moelle osseuse elle aussi subit une surcharge importante de fer, probablement non utilisable et ce fait expliquerait pour VANOTTI la genèse des porphyries.

Enfin le rôle du pancréas a été discuté par TAYLOR, STEVEN et READ qui, en ligaturant les canaux pancréatiques et injectant du fer, déterminent de l'hémosidérose en quelques jours, l'hémosidérose est d'ailleurs empêchée par un régime riche en vitamine A.

Plus récemment les travaux sur l'alloxane ont permis de serrer de plus près la question. Des doses convenables d'alloxane provoquent en effet chez le lapin à la fois un diabète et des lésions hépatiques qui prennent chez certains animaux l'aspect de la cirrhose bronzée (HERBUT, WATSON, PERKINS). Les auteurs déduisent de cette expérimentation le rôle pathogène d'une substance toxique, alloxane ou substance voisine, dans la genèse du diabète bronzé.

De ces constatations, qui, à elles seules, représentent l'ensemble des faits expérimentaux sur le diabète bronzé, il est logique d'inférer d'une origine pancréatique ou toxique du diabète. La sidérose surrénale, hypophysaire, thyroïdienne etc... entraîne une insuffisance glandulaire et ne peut donc rendre compte d'un effet diabétogène; cette insuffisance est d'ailleurs amplement démontrée par les notions cliniques (atrophie testiculaire, asthénie, dépilation, etc...) et par les dosages hormonaux (17 et 11 stéroïdes diminués). Seule donc la sidérose pancréatique peut expliquer le diabète.

Les lésions des cellules hépatiques confirment cette façon de voir; ce sont celles du diabète insulino-prive. Si la gravité du diabète et l'insulino-résistance, évoquent peu le diabète du pancréatectomisé, il ne faut pas oublier que la cirrhose modifie et minimise l'action hépatique de l'insuline et qu'elle aggrave par le fait même, les diabètes insulino-prives.

Il n'existe pas d'arguments convaincants qui permettent d'attribuer le diabète à l'hyperactivité d'une quelconque glande endocrine hyperglycémiant. Aussi le diabète, à notre sens, est-il bien d'origine pancréatique. Il faut enfin faire état de l'observation encore unique de TIPSON et RUBEN qui ont découvert de l'alloxane dans le foie d'un malade atteint de diabète bronzé.

L'hémochromatose est donc une maladie mystérieuse intéressant le métabolisme du fer, et engendrant de la même manière la cirrhose hépatique et la sidérose pancréatique diabétogène. Peut être l'alloxane ou un corps voisin jouent-ils un rôle quelconque dans ces phénomènes.

CIRRHOSE DIABÉTIQUE INFECTIEUSE. — Les faits observés ici diffèrent totalement des précédents. La cirrhose est inflammatoire, le diabète peut être contra-insulinique. On a l'impression que le diabète n'intervient qu'à titre de facteur favorisant ; l'hyperhépatie diabétique surmène le mésenchyme et donne ainsi libre prise à un processus cirrhogène infectieux. Dans le domaine expérimental, il n'existe pas de diabète infectieux, on ne peut donc rattacher les deux syndromes à une même origine infectieuse. Le foie rappelle par contre les lésions observées dans les hépatites infectieuses, épidémiques ou d'inoculation, à potentialité cirrhogène. *Le diabète par hyper-hépatie a donc la valeur d'un facteur de révélation d'une cirrhose infectieuse latente jusque-là ou d'un facteur qui sensibilise le foie à un « virus cirrhogène de rencontre ».*

2° Cirrhose post-diabétique.

La question se pose ici du rôle cirrhogène du diabète sucré. Les bases expérimentales, quoique très rares, existent tout de même, nous les avons signalées dans la première partie de cet ouvrage.

CHAIKOFF, CONNOR et BISKIND ont obtenu une cirrhose, dans quelques rares cas, après un stade assez prolongé de stéatose hépatique chez le chien pancréatectomisé insulinisé, et non traité par les facteurs lipotropes. La stéatose est la même que celle obtenue par GYORGY et GODL-BLATT — LILLIE, DAGT et SEBRELL — BLUMBERG et Mac COLLUM — WEBSTER, chez des animaux soumis à des régimes préférentiels : stéatose et cirrhose sont, dans les deux cas, réversibles pendant les premiers mois par un traitement lipotrope.

Un deuxième type de cirrhose s'observe dans les *diabètes thyroïdiens*.

En clinique, la cirrhose peut apparaître au cours de l'évolution d'un diabète insulinoprive ou contra-insulinique. Il est logique d'admettre qu'elle se manifeste de préférence dans les diabètes avec surmenage des cellules hépatiques c'est-à-dire dans les diabètes avec hyperhépatie ou dans les diabètes traités depuis longtemps par l'insuline, car les cellules nobles sont alors très richement chargées en glycogène. Le mésenchyme hépatique de l'adulte, et non pas celui de l'enfant, éprouve quelques difficultés à se mettre à l'unisson avec les cellules hépatiques hyperactives. Les travaux en cours sur l'acide hyaluronique et l'hyaluronidase ont un intérêt réel car ils laissent entrevoir leur action dans la morphogénèse du tissu conjonctif et par le fait même leur rôle éventuel dans l'installation d'une cirrhose.

Les seules observations de cirrhose avec diabète montrent avec évidence *la discrétion de la stéatose dans les cirrhoses confirmées* et donc le rôle peu cirrhogène des stéatoses massives chez les diabétiques.

La stéatose n'a donc pas ici la valeur cirrhogène qu'on lui prête en pathologie expérimentale. Ceci confirme une fois de plus que la stéatose des diabétiques n'est pas une stéatose de dégénérescence, mais bien une stéatose de surcharge ou de stase, sans pouvoir cirrhogène net. L'intervention de facteurs cirrhogènes divers, autres que la stéatose, est donc nécessaire pour créer au cours du diabète une cirrhose du foie. La superposition des cirrhoses diabétiques, expérimentales et cliniques, n'est pas réalisable, car elles sont d'essence très différente dans chaque cas.

La cirrhose peut ou aggraver ou améliorer le diabète, selon que le foie est insuffisant ou qu'il prend une part active dans la genèse du diabète. Le plus souvent, la cirrhose est indépendante du diabète, et suppose un processus cirrhogène qui précède, accompagne ou suit l'effet diabétogène. Même, dans les observations de cirrhose post-diabétique on a l'impression que le diabète n'a la valeur que d'un facteur de révélation favorisant, qui ne crée pas la cirrhose.

BIBLIOGRAPHIE

1. — AZERAD E. NIGAY. Cirrhoses hépatiques et diabète sucré. *Pratique med. fr.* 1928.
2. — BLUMBERG H. et Mac COLLUM. Prevention by choline of liver cirrhosis in rats on high fat, low protein diets. *Sc.* 93. 598-99. 1941.
3. — BOULIN R. Les troubles de la glycorégulation dans le diabète bronzé. *Bull. Assoc. etud. physio-path. foie et nutrition.* 6. 41-71. 1948.
4. — BOULIN R. et UHRY P. Le diabète bronzé. 11^e *Congrès international de thérapeutique.* Bruxelles 10-11 juin 1949.
5. — CARRIÈRE C. et GINESTE P. J. Foie et diabète sucré. La question du diabète hépatique. *Gaz. des Hop.* 2. 109. 21 mars 1936.
6. — CHABROL Et. et HEBERT. L'insuline dans le traitement des cirrhoses du diabète. *Paris med.* 16 mai 1945.
7. — CHAIKOFF I. L., CONNOR C. L. et BISKIND G. R. Fatty infiltration and cirrhosis of the liver in depancreatized dogs maintained with insulin. *Ann. J. Pathol.* 14. 101-110. 1938.
8. — CHAIKOFF I. L., ENTENMAN C., REINHART J. F. et REICHERT F. L. Development of cirrhosis in the liver of dogs deprived of both pituitary and thyroid glands. *Proc. Soc. Exper. biol. and med.* 54. 170-171. 1943.
9. — CONNOR C. L. Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes. *Ann. J. Path.* 14. 347-364. 1938.
10. — EVEN. Les cirrhoses pigmentaires du foie. Thèse Paris 1932.
11. — FIESSINGER N. Les ictères chroniques au cours des cirrhoses annulaires et diffuses. Syndromes et maladies. Masson éd. Paris 1942.

12. — HART J. F. et LISA J. R. Primary carcinoma of liver. *New York state J. med.* 38. 1158. 1938.
13. — HERBUT P. A., WATSON J. S. et PERKINS E. Alloxan in experimental hemochromatosis. *Am. J. Clin. Path.* 16. 506-517. 1946.
14. — LABBE M. Leçons cliniques sur le diabète. Masson 1931.
15. — LABBE M., BOULIN R. et PETRESCO. Le diabète bronzé. *Ann. med.* 37/1. 5-40. janvier 1935.
16. — LILLIE R. D., DAFT F. S., SEBRELL W. H. Cirrhosis of liver in rats on deficient diet and effect of alcohol. *Public. Health Reports* 56. 1255-1258. 1941.
17. — MAURIAC P. Diabète, cirrhose et myxoedème. *Paris med.* 12-14. 11 janvier 1947.
18. — MEERSSEMAN F. et PROUST R. Recherches expérimentales sur les stades histologiques initiaux des cirrhoses hépatiques. *Ann. Anat. path.* 17/3. 236-64. 1947.
19. — NIGAY. Diabète sucré et cirrhose du foie. Thèse Paris 1928.
20. — POSTERNAK J. La cirrhose pigmentaire. Thèse Genève 1942.
21. — RATHERY F. Le diabète sucré. Ballière 1934-1936.
22. — SALLET J. Le foie dans le diabète sucré. *Bull. Ass. étud. physio-path. du foie et nutrition.* 6. 119-154. 1948.
23. — SCHLEUSNER. Ueber die Zusammenhänge Zwischen diabetes mellitus und erkrankungen der Leber un der Gallenwege. Marburg-Lahn Herman Bauer. 1938.
24. — TIPSON et RUBEN. Découverte d'alloxane dans le foie d'un malade atteint de diabète bronzé. *Arch. of biochem.* 8 octobre 1945.
25. — VANNOTTI A. Die Porphyrien und Porphirinkrankheiten. Berlin 1938.
26. — WILDER. Clinical diabetes mellitus and hyperinsulinism. Philadelphia. W. B. Saunders et C^o 55 p. 1940.

CONCLUSION

L'étude méthodique des manifestations hépatiques rencontrées chez les diabétiques ne permet pas d'établir de lien étroit de parenté entre les deux affections : elles sont, semble-t-il, presque complètement indépendantes : le diabète ne joue pas d'autre rôle que celui de *facteur de révélation ou de facteur favorisant*, notamment dans les ictères, les hémorragies et les cirrhoses.

Les syndromes de déshydratation que nous avons étudiés avec quelque détail ne relèvent pas strictement d'une origine hépatique. Il semble même que le facteur tissulaire joue dans les syndromes de déshydratation le rôle capital. Si nous y avons insisté cependant quelque peu, c'est parce que cette étude s'intégrait parfaitement dans l'hypothèse de travail que nous proposons : il est très probable que les dysfonctionnements hormonaux en rendent compte et le foie n'intervient peut être que comme centre de transformations hormonales et de formations d'électrolytes neufs ; ainsi s'explique l'inegalité des diabètes en face des troubles métaboliques du sel et de l'eau.

Quant à l'*hépatomégalie* elle ne mérite pas à notre sens de séparer et de classer les diabètes. Elle est en effet un *symptôme facultatif des surcharges cellulaires glycogéniques ou graisseuses*. L'hépatomégalie nécessite toujours une exploration plus poussée, si l'on tient à connaître la valeur fonctionnelle du foie et à traduire sa signification dans le dysfonctionnement hormonal.

L'étude des complications hépatiques dans le diabète sucré prouve que les maladies du foie diffèrent essentiellement des anomalies fonctionnelles ou histologiques. S'il existe parfois un lien entre l'état histofonctionnel pré-existant et la pathologie hépatique, il est toujours indirect et ne rend jamais compte intégralement des faits observés.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Avec l'étude du foie diabétique, nous avons pénétré le domaine complexe de l'hépatologie clinique, humorale, sérologique et histologique ; le point de vue endocrinologique du problème a été longuement envisagé ; enfin nous avons fait allusion à des travaux encore obscurs de biochimie générale et de physiologie expérimentale... Le problème ainsi conçu ne représente guère une question d'« étroite spécialisation »... On a de la peine à concevoir un spécialiste d'une telle envergure qui serait capable de discourir librement du diabète dans des domaines aussi différents de l'activité médicale et scientifique et d'apporter partout une contribution personnelle. Il prendrait figure du « grand spécialiste non spécialisé »...

Notre contribution est plus modeste : elle porte seulement sur les explorations hépatiques des états diabétiques humains ; le résultat des explorations a été exposé très objectivement : fidèle à l'enseignement que nous avons reçu, nous nous sommes efforcés de distinguer les faits et leur interprétation. L'hypothèse que nous proposons n'a pas la prétention d'être définitive, et il est vraisemblable au contraire que les cadres en seront remaniés avec les apports des travaux expérimentaux et le perfectionnement des explorations endocrinologiques encore très sommaires. L'étude parallèle expérimentale et humaine est à la base d'une conception originale du diabète sucré cryptogénétique de l'homme. Ce que nous proposons comme « vérité actuelle » est dicté par la confrontation de la symptomatologie, du syndrome humoral métabolique et diabétique et des explorations hépatiques des diabètes expérimentaux et humains. Enfin, l'étude analytique des explorations du foie et l'exposé des complications se sont avérés très fructueux : ils ont été l'occasion de discussions sur des chapitres encore débattus d'hépatologie et d'endocrinologie ; dans ce domaine encore nous apportons une contribution personnelle qui, à notre sens, n'est pas négligeable.

Tous ces faits, il est à peine besoin de le rappeler, transpirent de notre travail.

1° — CONTRIBUTION HÉPATOLOGIQUE

La place minime qu'occupent les complications hépatiques dans le diabète sucré incitent assez peu, à priori, à entreprendre une exploration systématique des fonctions hépatiques. Leur étude donne pourtant un démenti cinglant.

Trop longtemps, à notre sens, on a confondu les maladies du foie et les viciations fonctionnelles de ce grand centre métabolique. **L'insuffisance hépatique** est avancée dans nombre de maladies très disparates, dès qu'apparaît une symptomatologie atypique abdominale ou métabolique qui ne porte pas de signature étiologique.

L'étiquette « insuffisance hépatique » prend dès lors la valeur d'une explication et constitue la justification d'une thérapeutique stéréotypée dans la plupart des cas inefficace. Elle est enfin la source de diagnostics parfois erronés et très souvent incomplets. Un travail de démembrement s'impose : il faut réserver le qualificatif d'insuffisance hépatique aux syndromes cliniques qui ne prêtent pas à discussion : l'ictère, les hémorragies, les syndromes hydropigènes doivent servir de cadre à ce reclassement. Tous les autres syndromes morbides qualifiés d'insuffisance hépatique sont sujets à caution.

Leur interprétation varie souvent avec les médecins même les plus avertis qui ne tombent pas tous d'accord sur l'origine hépatique des troubles observés.

Enfin, il ne faut pas porter sur une anomalie fonctionnelle ou une image histologique le diagnostic d'insuffisance hépatique, ce peut être en effet seulement la signature d'une déviation métabolique qui n'engendre pas de complication ou d'insuffisance clinique hépatique.

Il en est, à notre sens, de l'insuffisance hépatique comme du terme de rhumatisme. Il faut le réserver à des syndromes cliniques étroitement définis.

Si le cadre de l'insuffisance hépatique se trouve de ce fait considérablement réduit, celui des viciations fonctionnelles s'élargit. Le foie est, il ne faut pas l'oublier, un des plus grands centres métaboliques de l'économie ; il peut s'adapter parfaitement à des processus de catabolisme et d'anabolisme qui diffèrent des processus habituels sans jamais extérioriser des signes d'insuffisance. C'est précisément l'intérêt des explorations hépatiques de fixer le sens des déviations. En raison de l'importance de la fonction glucido-régulatrice du foie, le diabète est une des maladies-types où cette investigation risque d'être pleine d'intérêt.

Les explorations hépatiques ne doivent pas être interprétées au hasard. Il faut le faire en considérant leur mécanisme intime. Tel est le cas, notamment, des tests sérologiques : ils donneront des renseignements d'autant plus précieux qu'on connaît mieux la cascade de réactions chimiques qui explique, dans chaque cas, la floculation.

En histo-pathologie, la **stéatose hépatique** représente un problème brûlant d'actualité. La situation de la graisse, ses caractères histo-chimiques, ses variations dans le temps selon les thérapeutiques sont autant d'éléments qui doivent aider à l'interprétation des faits.

Le problème posé par la stéatose ne peut être résolu avec les seules données de l'anatomie pathologique... Seule une confrontation anatomique, humorale et clinique est capable de fournir une solution. Nous avons isolé trois sortes de stéatose dont la portée s'étend par delà le foie diabétique, à quantité de syndromes ou d'affections hépatotropes :

- la stéatose de dégénérescence lipotropo-sensible ;
- la stéatose de surcharge, périlobulaire ;
- la stéatose de stase, centro-lobulaire.

A l'examen microscopique attentif des noyaux hépatiques, nous avons observé avec une relative fréquence une anomalie histologique encore mal connue caractérisée par un aspect partiellement vidé du noyau : nous le désignons du nom de « noyau vacuolaire ».

Le noyau vacuolaire, à notre avis, traduit un processus de catabolisme nucléo-protéique ou protéique avec anabolisme glucidique facultatif. En les recherchant systématiquement par la suite, nous les avons notés, dans différents syndromes endocriniens, dans des hépatites diverses, autour de nodules inflammatoires, dans des toxicoses du nourrisson etc... Mais nulle part ils ne sont aussi abondants que dans les diabètes protido ou lipido-glucidiques... Nous reviendrons sur leur signification et leur valeur physio-pathologique générale.

Notre contribution aux problèmes d'hépatologie est donc :

- **d'ordre clinique**, par l'étroite limitation de l'insuffisance hépatique,
- **d'ordre histopathologique**, par l'étude et l'interprétation de lésions histologiques comme la stéatose et les noyaux vacuolaires,
- **d'ordre biologique**, par une appréciation plus objective et plus précise des tests d'explorations du foie,
- **d'ordre général** enfin, par confrontation de faits cliniques, histologiques et biologiques, ce qui représente le « bilan hépatique idéal ».

2° — CONTRIBUTION ENDOCRINOLOGIQUE

Les progrès de la biochimie moderne ont montré l'intrication étroite des maladies des glandes endocrines et de la nutrition. La goutte, l'obésité, le diabète trouvent peu à peu leur place en endocrinologie et inversement les syndromes métaboliques des maladies endocriniennes se précisent tous les jours : bien plus encore, toute l'endocrinologie se résout actuellement en troubles métaboliques variés plus ou moins complexes. Les moyens d'exploration en endocrinologie restent malgré tout très sommaires. Les examens radiologiques ne donnent des renseignements que dans les syndromes tumoraux et les dosages hormonaux sont infidèles et d'interprétation souvent délicate. Les explorations métaboliques sont appelées à combler, pensons-nous, cette lacune ; les dosages humoraux dans le sang, dans les urines sont largement utilisés ; mais, à côté de syndromes biologiques précis de dysfonctionnement glandulaire, les défaillances de la méthode sont innombrables. **Les explorations hépatiques, et la ponction-biopsie plus spécialement, représentent, dans ce domaine, une méthode d'investigation non utilisée, appelée à devenir un moyen incomparable d'exploration puisqu'elle permet de pénétrer le mystère d'un des grands centres métaboliques.**

Elle explore **le métabolisme des glucides** par l'étude de la charge glycogénique et **celui des lipides** par l'appréciation des stéatoses centrolobulaire, périphérique ou massive, insulino-sensible ou résistante, lipotrope-sensible ou résistante.

Elle étudie enfin **le métabolisme des protides** surtout par l'étude du noyau : l'anisocaryose traduit, pensons-nous, un trouble du fonctionnement protidique cytoplasmique, tandis que les lésions intra-nucléaires, les vacuoles par exemple, expriment davantage le catabolisme des nucléoprotides libérant acide urique, pentose, corps en C3 qui, dans certains cas, sont glyco-géno-formateurs.

Le noyau vacuolaire a, en plus de sa signification métabolique, une portée hormonale de grande valeur. Il survient, nous l'avons vu, dans des circonstances variées, dans le diabète, dans des chocs infectieux, toxiques etc... C'est, à notre sens, un signe d'hypersécrétion d'A. C. T. H. ou de 11-oxystéroïdes, la signature organique d'une « agression », la marque hépatique d'un « syndrome général d'adaptation »... Si l'hypothèse se confirme, elle est appelée à un retentissement considérable puisqu'on aurait au foie un signe objectif d'« agression » ou d'« adaptation ».

En explorant les trois grands métabolismes de l'économie la ponction-biopsie hépatique aide à comprendre les processus métaboliques en endocrinologie, puisque la plupart des hormones ont une action hépatique.

Nous avons, avec P. CAZAL, jeté les bases d'un travail sur les lésions histologiques du foie en endocrinologie. Il est évident que lorsque seront mieux connus et précisés les types histologiques hépatiques des principaux dysfonctionnements glandulaires, l'exploration du foie sera un moyen indirect mais fidèle pour reconnaître le trouble hormonal initial de syndromes encore imprécis mais où les participations endocrines ne font aucun doute : nous avons ici en vue outre le diabète, des affections comme l'obésité et les maigreurs, les artérites et l'hypertension, l'asthme et les maladies allergiques, les rhumatismes etc...

Par le truchement des explorations hépatiques, nous proposons donc une méthode nouvelle d'exploration en endocrinologie. Nos premières recherches, exposées ailleurs, s'annoncent pleines de promesses.

Ce que nous venons de dire pour le foie est certainement vrai pour les autres centres métaboliques de l'économie comme les reins et les muscles. Il est certain que leur exploration, en endocrinologie, est appelée à fournir des renseignements précieux lorsque nous serons à même de les mieux interpréter.

3° — CONCEPTION PERSONNELLE DU DIABÈTE SUCRÉ HUMAIN

Nous avons tout au long de la deuxième partie suffisamment insisté sur les grands types de diabète isolés à partir des explorations hépatiques pour qu'il soit utile de reprendre longuement de telles discussions.

Un reclassement des états diabétiques s'impose depuis longtemps ; les cadres que nous avons sont en effet périmés. Les deux grandes formes de diabète sont :

— le diabète maigre ou grave avec acido-cétose et dénutrition azotée ;

— et le diabète gras ou bénin ou sans acido-cétose ni dénutrition azotée.

Cette division, due à Marcel LABBE, est adoptée par la majorité des auteurs français (RATHERY, BOULIN).

Il est évident qu'elle ne rend pas compte exactement des faits : Depuis l'insulinothérapie, la gravité du diabète n'est plus fonction de l'acido-cétose, ni de l'importance de la glycosurie, ni de l'amaigrissement du début ; de même qu'il ne vient plus à l'idée de classer une albuminurie par le nombre de grammes par litre d'urine, ou une hypertension par les chiffres tensionnels, de même le syndrome humoral diabétique ne peut plus servir à classer les états diabétiques.

D'autres classifications ont été ébauchées :

— selon l'âge (diabète infantile, juvénile, adulte, de la ménopause, sénile) ;

— selon l'évolution (diabète lent, diabète aigu) ;

— selon l'étiologie (traumatique, syphilitique, etc...) ;

— selon la morphologie et les syndromes endocriniens. Il est habituel de ne ranger dans le cadre des diabètes endocriniens que ceux qu'accompagnent des modifications morphologiques ou de dysendocrinie, caractéristiques de la glande incriminée.

Les explorations hépatiques et la confrontation des faits expérimentaux nous ont permis d'édifier une classification métabolique du diabète sucré qui n'est que le corollaire d'une classification endocrinienne et l'expression de stimuli hormonaux particuliers :

— **Le diabète glucidique insulinoпрive.** Le trouble premier qui entraîne les autres en cascade est un trouble dans l'utilisation et la fabrication des glucides. Il reconnaît une origine pancréatique directe (tumeur, exérèse) ou toxique (thyroxine, alloxane, etc...). L'agent toxique a de plus assez souvent une toxicité propre pour certains parenchymes, qui lui confère une note originale.

— **Le diabète protido-glucidique.** Il est dû à une conversion exagérée des protides en glucides sous l'action d'une **secrétion anormale d'A. C. T. H.** et de **11-oxystéroïdes**, peut être de thyroxine.

Chez l'adulte, le catabolisme protéique n'a pas d'expression clinique propre ; l'anabolisme lipidique précède ou est associé à l'anabolisme glucidique ; aussi, dans ces formes de diabète, l'**obésité** précède-t-elle ou accompagne-t-elle le syndrome hyperglycémique.

Chez l'enfant, par contre, le catabolisme protéique empêche la croissance.

Voilà l'explication de l'origine surrénalienne de certaines formes de **syndrome de P. Mauriac** avec ou sans hépatomégalie, mais avec nano-infantilisme et obésité.

Le rôle des surrénales dans les fonctions génitales est une des raisons qui explique enfin la fréquence de ce diabète aux âges critiques de la vie génitale (enfance, adolescence, grossesse, ménopause etc...).

Le diabète lipido-glucidique et le plus souvent lipido-protido-glucidique. Ici se produit une conversion exagérée des lipides en glucides sous l'effet des hormones (de croissance, A. C. T. H., hormone de la lactation etc...).

Chez l'adulte, l'expression clinique peut être très variée.

Chez l'enfant et l'adolescent le diabète prend un type particulier en raison de l'action exclusive sur la croissance ou de l'action exclusivement diabétogène de l'hormone « de croissance ».

Dans un premier cas, l'hormone agit d'abord sur la croissance puis lorsque cette action est épuisée, le diabète se déclare : **le jeune malade est acromégale ou géant avant d'être diabétique**.

Dans un deuxième cas, l'hormone interrompt son action somatique et devient diabétogène : **l'enfant est diabétique et reste infantile** : c'est le deuxième mécanisme de production du syndrome de P. MAURIAC.

Quand nous parlons de diabète protido ou lipido-glucidique, il va de soi qu'il existe toujours une carence insulinique ; mais le peu d'insuline sécrétée est toute, utilisée au foie : c'est la raison qui explique que le foie des diabètes extra-pancréatiques présente rarement les caractères de l'insuffisance insulinique. Aux tissus périphériques par contre, le stimulus diabétogène et le manque d'insuline allient très souvent leurs effets.

Le diabète porte avec lui, chez l'enfant, très souvent une signature étiologique... Il n'en est malheureusement pas ainsi chez l'adulte où presque toujours le syndrome hyperglycémique et la glycosurie sont les signes révélateurs et les seuls signes du diabète sucré... Il existe bien parfois des anomalies du pannicule adipeux, de la distribution pileuse, de la tension, mais il est aussi difficile de leur donner une origine hormonale qu'au diabète lui-même. L'intérêt des explorations hépatiques, à notre sens, est de faire la part dans le diabète sucré de ce qui revient à chaque métabolisme et de ce fait aux glandes diabétogènes.

Le polymorphisme des états diabétiques et de leur stimulus d'origine n'est pas une notion absolument nouvelle, mais elle n'avait aucun fondement objectif. Il suffisait pour s'en rendre compte de comparer quelques diabètes humains au diabète stéréotypé du chien pancréatectomisé. P. MAURIAC, depuis longtemps, avait attiré l'attention sur ce fait ; tout récemment encore, il n'hésitait pas à évoquer la phase de « derrière-les-rideaux », la phase prépancréatique du diabète humain. MACH au dernier congrès de thérapeutique de Genève, soulignait les difficultés de diagnostic des diabètes endocriniens quand d'autres symptômes ne sont pas associés (acromégalie, syndrome de Cushing) : « Nous

n'avons pas, disait-il, de critères satisfaisants pour nous permettre de faire le diagnostic clinique de diabète endocrinien chez un malade atteint d'hyperglycémie et de glycosurie. Mais cela ne veut pas dire, ajoutait-il, que l'hypophyse ou d'autres glandes n'aient pas joué un rôle important dans la genèse de ce diabète que nous n'observons qu'à une phase ultérieure ». Nous pensons que l'étude histologique du foie et les explorations hépatiques apportent à ce problème une solution car elles fournissent des renseignements capables de préciser le stimulus initial du diabète humain. C'est, à notre sens, le premier critère objectif d'un stimulus extra-pancréatique dans le diabète de l'homme.

Bien des points restent encore dans l'ombre sur le foie diabétique et des recherches nombreuses s'avèrent nécessaires. Aussi nos conclusions ne sont-elles que provisoires. Elles seront probablement à modifier et à adapter au fur et à mesure que la physiologie et la biochimie progresseront dans le domaine, en partie seulement défriché, du diabète sucré.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

VU et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Montpellier,
GUILLON

*Le Doyen de la Faculté de Médecine
de l'Université de Montpellier,*
GIRAUD

Le Président,
BOULET

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION GÉNÉRALE	13
-----------------------------	----

PREMIÈRE PARTIE

LES DIABÈTES EXPÉRIMENTAUX ET HUMAINS ENDOCRINIENS ET TOXIQUES EXPLORATIONS HÉPATIQUES

INTRODUCTION	19
CHAPITRE I. — Diabète pancréatique	21
1° Diabète pancréatoprive au chien	21
2° Diabète pancréatique humain	33
CHAPITRE II. — Le Diabète hypophysaire	45
1° Les « hormones » et les « facteurs » hypophysaires. — Rappel physiologique	45
2° Diabètes hypophysaires expérimentaux	50
3° Diabète hypophysaire humain	58
CHAPITRE III. — Diabète cortico-surrénal	73
1° Les hormones cortico-surrénales. — Rappel physiologique ..	73
2° Diabète cortico-surrénal expérimental	75
3° Diabète cortico-surrénal humain	81
CHAPITRE IV. — Diabète médullo-surrénal	95
1° Diabète adrénalinique expérimental	95
2° Diabète adrénalinique humain	97
CHAPITRE V. — Diabète thyroïdien	105
1° Hormones thyroïdiennes. — Rappel physiologique	105
2° Diabète thyroïdien expérimental	107
3° Diabète thyroïdien humain	112
CHAPITRE VI. — Diabète toxique	127
1° Diabète alloxanique expérimental	128
2° Diabète toxique humain	132
CONCLUSION	140

DEUXIÈME PARTIE

*LES EXPLORATIONS HÉPATIQUES
DANS LE DIABÈTE SUCRÉ CRYPTOGENÉTIQUE HUMAIN*

INTRODUCTION	147
CHAPITRE I. — Observations	149
CHAPITRE II. — Exploration de la fonction sanguine	211
CHAPITRE III. — Exploration de la fonction d'arrêt et d'élimination du foie. — Fonction chromagogue	215
CHAPITRE IV. -- Exploration de la fonction biliaire	221
CHAPITRE VI. — Exploration du foie dans le métabolisme lipidique .	227
CHAPITRE VI. — Exploration du foie dans le métabolisme protéique.	235
CHAPITRE VII. — Exploration hépatique par les tests sérologiques .	241
1° Sérologie hépatique. Notions générales.....	241
2° Méthodes d'exploration. Précisions techniques	243
3° Tests sérologiques chez les diabétiques. Recherches anté- rieures	243
4° Tests sérologiques chez les diabétiques. Recherches per- sonnelles	245
CHAPITRE VIII. — Lésions histologiques du foie	251
1° Tissu hépatique. Rappel histologique	251
2° Lésions histologiques du foie dans le diabète sucré. Recherches antérieures	254
3° Méthode d'exploration. Précisions techniques	257
4° Etude analytique des lésions hépatiques. Leur portée physio- pathologique	258
5° Principaux types de foie diabétique	265
CHAPITRE IX. — Glycogène hépatique.	
1° Teneur en glycogène à l'état normal	277
2° Glycogène hépatique dans le diabète sucré. Recherches anté- rieures	279
3° Méthode d'exploration. Précisions techniques	281
4° Glycogène hépatique dans le diabète sucré. Recherches per- sonnelles.....	282
CONCLUSION	287

TROISIÈME PARTIE

*LES COMPLICATIONS HÉPATIQUES
DANS LE DIABÈTE SUCRÉ*

INTRODUCTION	301
CHAPITRE I. — L'ictère	303

TABLE DES MATIÈRES

365

CHAPITRE II. — Les syndromes hémorragiques	311
CHAPITRE III. — Les syndromes de dyshydratation	313
CHAPITRE IV. — La polycorie hépatique	321
CHAPITRE V. — Les cirrhoses dans les états diabétiques.....	335
CONCLUSION	352
CONCLUSION GÉNÉRALE	353

A C H E V É

d'imprimer sur les Presses de
l'Imprimerie Marcel B O N
Vesoul, le 24 Février 1951
Dépôt légal : Imp. 85-1-51

